

**Extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL):
Wirkung von Stoßwellen auf die Struktur
von biologischem Gewebe**

Michaela Jordan

Disbui. Mu"nchen

1988

Aus dem Institut für Tieranatomie
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München
(Lehrstuhl: Prof. Dr. F. Sinowatz)

Arbeit angefertigt unter Leitung von
Prof. Dr. H.-G. Liebich

**Extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL):
Wirkung von Stoßwellen auf die Struktur von biologischem Gewebe**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

von
Michaela Jordan
aus
München

München 1988

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. M. Rüsse

Referent: Prof. Dr. H.-G. Liebich

Korreferent: Prof. Dr. H.P. Jennissen

Tag der Promotion: 29. Juli 1988

Den Menschen, die mir nahe stehen

1.1 Die ersten Jahre	1
1.2 Kindheit	2
1.3 Jugendjahre	3
1.4 Die ersten Jahre	4
1.5 Die ersten Jahre	5
1.6 Die ersten Jahre	6
1.7 Die ersten Jahre	7
1.8 Die ersten Jahre	8
1.9 Die ersten Jahre	9
1.10 Die ersten Jahre	10
1.11 Die ersten Jahre	11
1.12 Die ersten Jahre	12
1.13 Die ersten Jahre	13
1.14 Die ersten Jahre	14
1.15 Die ersten Jahre	15
1.16 Die ersten Jahre	16
1.17 Die ersten Jahre	17
1.18 Die ersten Jahre	18
1.19 Die ersten Jahre	19
1.20 Die ersten Jahre	20
1.21 Die ersten Jahre	21
1.22 Die ersten Jahre	22
1.23 Die ersten Jahre	23
1.24 Die ersten Jahre	24
1.25 Die ersten Jahre	25
1.26 Die ersten Jahre	26
1.27 Die ersten Jahre	27
1.28 Die ersten Jahre	28
1.29 Die ersten Jahre	29
1.30 Die ersten Jahre	30
1.31 Die ersten Jahre	31
1.32 Die ersten Jahre	32
1.33 Die ersten Jahre	33
1.34 Die ersten Jahre	34
1.35 Die ersten Jahre	35
1.36 Die ersten Jahre	36
1.37 Die ersten Jahre	37
1.38 Die ersten Jahre	38
1.39 Die ersten Jahre	39
1.40 Die ersten Jahre	40
1.41 Die ersten Jahre	41
1.42 Die ersten Jahre	42
1.43 Die ersten Jahre	43
1.44 Die ersten Jahre	44
1.45 Die ersten Jahre	45
1.46 Die ersten Jahre	46
1.47 Die ersten Jahre	47
1.48 Die ersten Jahre	48
1.49 Die ersten Jahre	49
1.50 Die ersten Jahre	50
1.51 Die ersten Jahre	51
1.52 Die ersten Jahre	52
1.53 Die ersten Jahre	53
1.54 Die ersten Jahre	54
1.55 Die ersten Jahre	55
1.56 Die ersten Jahre	56
1.57 Die ersten Jahre	57
1.58 Die ersten Jahre	58
1.59 Die ersten Jahre	59
1.60 Die ersten Jahre	60
1.61 Die ersten Jahre	61
1.62 Die ersten Jahre	62
1.63 Die ersten Jahre	63
1.64 Die ersten Jahre	64
1.65 Die ersten Jahre	65
1.66 Die ersten Jahre	66
1.67 Die ersten Jahre	67
1.68 Die ersten Jahre	68
1.69 Die ersten Jahre	69
1.70 Die ersten Jahre	70
1.71 Die ersten Jahre	71
1.72 Die ersten Jahre	72
1.73 Die ersten Jahre	73
1.74 Die ersten Jahre	74
1.75 Die ersten Jahre	75
1.76 Die ersten Jahre	76
1.77 Die ersten Jahre	77
1.78 Die ersten Jahre	78
1.79 Die ersten Jahre	79
1.80 Die ersten Jahre	80
1.81 Die ersten Jahre	81
1.82 Die ersten Jahre	82
1.83 Die ersten Jahre	83
1.84 Die ersten Jahre	84
1.85 Die ersten Jahre	85
1.86 Die ersten Jahre	86
1.87 Die ersten Jahre	87
1.88 Die ersten Jahre	88
1.89 Die ersten Jahre	89
1.90 Die ersten Jahre	90
1.91 Die ersten Jahre	91
1.92 Die ersten Jahre	92
1.93 Die ersten Jahre	93
1.94 Die ersten Jahre	94
1.95 Die ersten Jahre	95
1.96 Die ersten Jahre	96
1.97 Die ersten Jahre	97
1.98 Die ersten Jahre	98
1.99 Die ersten Jahre	99
2.00 Die ersten Jahre	100



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
2. LITERATURÜBERSICHT	3
2.1. Historischer Abriß	3
2.2. Die Stoßwelle	4
2.2.1. Allgemeine physikalische Grundlagen	4
2.2.2. Spezielle physikalische Grundlagen für die Anwendung in der Medizin	8
2.3. Der Lithotripter	13
2.3.1. Aufbau	13
2.3.2. Ergebnisse technischer Versuche	15
2.4. Versuche zur klinischen Anwendung des Lithotripter	19
2.4.1. Steindesintegration	19
2.4.2. Biologische Wirkung	21
2.5. Die klinische Anwendung des Lithotripters	26
2.5.1. Indikationen und Kontraindikationen	26
2.5.2. Behandlungsergebnisse	28
2.5.3. Hinweise über Nebenwirkungen	29
3. MATERIAL UND METHODE	37
3.1. Untersuchungstiere	37
3.2. Versuchsanordnung	37
3.3. Versuchsablauf	41
3.4. Probenentnahme und Präparationsverfahren	43
3.5. Versuchsauswertung	46

	Seite
4. BEFUNDE	48
4.1. Makroskopisch-anatomische Untersuchungen	48
4.1.1. Veränderungen an der direkt beschallten Gallenblase beim Hund	48
4.1.2. Veränderungen an der Leber bei der Gallenblasenbeschallung beim Hund	52
4.1.3. Veränderungen an weiteren Organen bei der Gallenblasen- beschallung beim Hund	60
4.1.4. Veränderungen an der direkt beschallten Leber beim Schwein	64
4.1.5. Veränderungen an der direkt beschallten Niere beim Hund	64
4.1.6. Veränderungen an weiteren Organen bei der Nierenbeschallung beim Hund	68
4.2. Mikroskopisch-anatomische Untersuchungen	69
4.2.1. Veränderungen an der direkt beschallten Gallenblase beim Hund	69
4.2.2. Veränderungen an der Leber bei der Gallenblasenbeschallung beim Hund	76
4.2.3. Veränderung an der direkt beschallten Leber beim Schwein	81
4.2.4. Veränderungen an weiteren Organen bei der Gallenblasen- beschallung beim Hund	87
4.2.5. Veränderungen an der direkt beschallten Niere beim Hund	89
5. DISKUSSION	95
6. ZUSAMMENFASSUNG	107
7. SUMMARY	108
8. LITERATURVERZEICHNIS	109

1. EINLEITUNG

In der medizinischen Praxis wird seit 1980 neben der konservativen, operativen Behandlung und Entfernung von Nierensteinen der Einsatz von extrakorporal erzeugten Stoßwellen erfolgreich angewandt. Mittlerweile ist dieses Verfahren weltweit als eine Methode anerkannt, die es erlaubt die bekannten Risiken eines operativen Eingriffes zu umgehen (CHAUSSY et al., 1983; BRENDEL, 1984a).

Die aus der Nierensteinlithotripsie gewonnenen Erfahrungen intensivierten die Bestrebungen, die extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL) auch zur Behandlung von Gallensteinen einzusetzen (BRENDEL et al., 1985). Nach positiv verlaufenden Versuchen wurde 1985 die ESWL in der Klinik zur Gallensteinlithotripsie angewandt (SAUERBRUCH et al., 1985). MEYER/HOTTENROTT berichteten 1986 von dem Einsatz dieser biomedizinischen Technik bei intrahepatischen Gallengangskonkrementen.

Obwohl die ESWL als sicheres Verfahren eingestuft wurde weisen zahlreiche neuere klinische Berichte darauf hin, daß diese Therapieform mit zahlreichen Nebenwirkungen verbunden ist. Im Schrifttum sind nur wenige tierexperimentelle Versuche zu finden, die sich mit der Wechselwirkung zwischen Stoßwelle und biologischem Gewebe auseinandersetzen und damit auch mit dem möglichen Wirkungsmechanismus. Im Hinblick auf den wachsenden Einsatz der ESWL gilt es sich auch mit technischen, praxisrelevanten Fragestellungen auseinanderzusetzen. Wurde die Stoßwelle bisher in der Klinik als Einzelwelle angewandt, so ermöglicht ein neu entwickelter Stoßwellengenerator, die Erzeugung von Stoßwellen in einer wesentlich höheren Frequenz. Damit kann eine wesentliche Beschleunigung der Steinzertrümmerung erzielt werden.

Für diese Arbeit ergaben sich drei wesentliche Fragestellungen:

1. Lassen sich an direkt und indirekt beschallten Organen spezifische Gewebsveränderungen morphologisch erfassen ?
2. Wirkt sich ein unterschiedlicher Erzeugungsmodus der Stoßwelle auf die Gewebsveränderungen aus ?
3. Welcher Wirkungsmechanismus liegt der Stoßwelle zugrunde ?

2. LITERATURÜBERSICHT

2.1. Historischer Abriß

Konkremente ohne direkten Kontakt mit Stoßwellen zu zerstören (HÄUSLER/KIEFER, 1975) und die Erzeugung von Stoßwellen durch eine Unterwasserfunkenentladung (BAILITIS, 1957; HAMMAN, 1971) bildeten die beiden Grundpfeiler für die Entwicklung einer Therapieform, die heute als extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL) bekannt ist. Mitte der 70iger Jahre lagen die ersten Ergebnisse über die erfolgreiche Anwendung von Stoßwellen zur Zertrümmerung von Nierensteinen vor (CHAUSSY et al., 1976; FORSSMAN et al., 1977).

Die Anwendungsmöglichkeiten von Stoßwellen in der Medizintechnik beschränkte man von Anfang an weder auf die Desintegration von Nierensteinen, noch auf die Zertrümmerung von Konkrementen aller Art, sondern zog auf Grund der physikalischen Grundlagen auch die Möglichkeit der Herzstimulation, der selektiven Gewebszellzerstörung, der berührungsfreien Bewegungen von Fremd- und Eigenkörpern und die Anwendung dieser Technik zur Diagnostik in Betracht (FORSSMAN/HEPP, 1980). Dennoch verfolgte man zunächst mit größter Intensität die Realisierbarkeit der Harnsteinlithotripsie.

Nach Abschluß einer sechsjährigen experimentellen Phase kam die Stoßwelle im Februar 1980 zum ersten Mal zur klinischen Anwendung (CHAUSSY et al., 1980). Zunächst wurde die extrakorporale Stoßwellenlithotripsie ausschließlich im Klinikum Großhadern, der Universitätsklinik München, zur klinischen Erprobung angewandt, bis 1983 auch Kliniken in Stuttgart, Mainz und Berlin und 1984 in Lübeck den zwischenzeitlich bis zur klinischen Routineanwendung entwickelten Lithotripter erhielten (BRENDL, 1984b).

1984 wurde der Lithotripter durch die Food and Drug Administration (FDA) für

die USA zugelassen; diese verfügte bis 1986 über 50 von diesen "teuersten Badewannen" der Welt (MULLY, 1986).

Ebenso fand der Lithotripter seine Einführung im Jahre 1984 in England. Lag die Zahl der behandelten Patienten 1984 bereits bei 40 000 (DELIUS et al., 1987a), so wurden bis 1987 weltweit bereits 300 000 Menschen mit dem ESWL behandelt (JOACHAM et al., 1987).

Während die ESWL inzwischen bei der Nierensteinlithotripsie zur klinischen Routine gehört und bei den meisten Nierensteinen die Therapieform der Wahl darstellt (EUSEK et al., 1986), ist sie bei der Behandlung von Gallensteinen erst bei einem geringen Patientengut zum Einsatz gekommen (SAUERBRUCH et al., 1986).

In Vorversuchen wurde die Zerstörbarkeit von Gallensteinen durch Stoßwellen nachgewiesen. 1983 erfolgten die ersten In vivo-Versuche (BRENDDEL/ENDERS, 1983) und 1985 wurde der Lithotripter zum ersten Mal zur Behandlung von Patienten mit Gallensteinen eingesetzt (SAUERBRUCH et al., 1985).

Etwa zur selben Zeit begannen die Untersuchungen über die Möglichkeit einer selektiven Zerstörung von Tumorzellen durch hoch energetische Stoßwellen (RUSSO et al., 1985).

2.2. Die Stoßwelle

2.2.1. Allgemeine physikalische Grundlagen

Die Stoßwelle, eine Longitudinalwelle, ist charakterisiert durch einen un-
stetigen Sprung des Wellendrucks vom Minimum zum Maximum. Sie besteht
somit aus einem einzigen Druckimpuls mit steiler Anstiegsflanke und lang-
samem Abfall (FORSSMAN/HEPP, 1980; Abb.1). Die Druckamplitude des Über-
und Unterdruckgebietes unterscheiden sich um mehrere Zehnerpotenzen
(BAILITIS, 1957). Weiterhin besitzt sie im Gegensatz zu vielen anderen

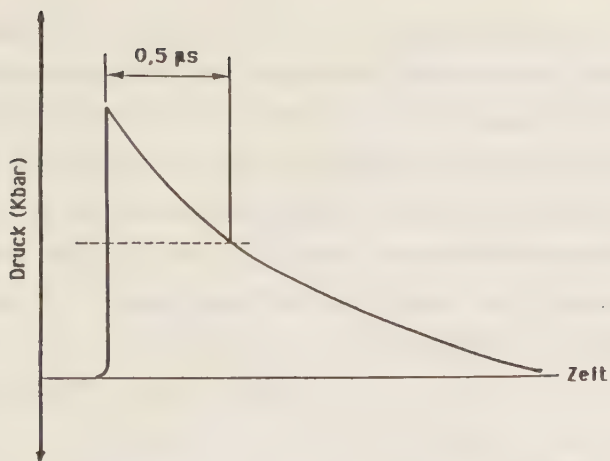


Abb. 1: Druck-Zeitverlauf einer Stoßwelle. Kennzeichnend ist der extrem steile Druckanstieg (nach FORSSMAN/HEPP, 1980)

Wellen, z.B. der Sinuswelle (Ultraschall), keinen Schwingungscharakter und demzufolge keine feste Frequenz, sondern ein kontinuierliches Frequenzspektrum mit niederfrequenten und hochfrequenten Anteilen (BAILITIS, 1957; GOBRECHT, 1975; FORSSMAN/HEPP, 1980).

Physikalisch verhält sich die Stoßwelle ähnlich einer Schallwelle, es gelten bei linear-elastischem Verhalten des Materials die Gesetze der Akustik, wie Reflektion, Brechung und Beugung (FORSSMAN/HEPP, 1980).

Entwicklung aus einer Sinuswelle

Aus einer harmonischen Schwingung, wie der Sinuswelle, kann durch Aufsteilung der Wellenfronten eine Stoßwelle entstehen. Dies ist dann gegeben, wenn sich die Schall-Druck-Amplitude der Welle dem Druck des Ausbreitungsmediums nähert oder ihn überschreitet. Der Druck kann dann zwar in der Verdichtungsphase noch beliebig ansteigen, in der Unterdruckphase kann er jedoch dann höchstens bis auf den Wert 0 absinken. Es entsteht dadurch eine Schwingung, deren negative Halbwellen eine kleinere Amplitude

besitzt als die positive Halbwelle. Als Folge der Tatsache, daß bei großen Amplituden der Temperaturanstieg in der Verdichtungsphase eine Vergrößerung, der Temperaturabfall in der Verdünnungsphase dagegen eine Verringerung der Schallgeschwindigkeit bewirkt, bewegt sich die positive Halbwelle mit größerer Geschwindigkeit als die negative. Daraus resultiert eine zunehmende Steilheit der Wellenfront, die dann das Wellenprofil einer Stoßwelle erreicht hat, wenn die Druckamplitude abrupt vom Minimum zum Maximum springt (GOBRECHT, 1975; Abb.2).

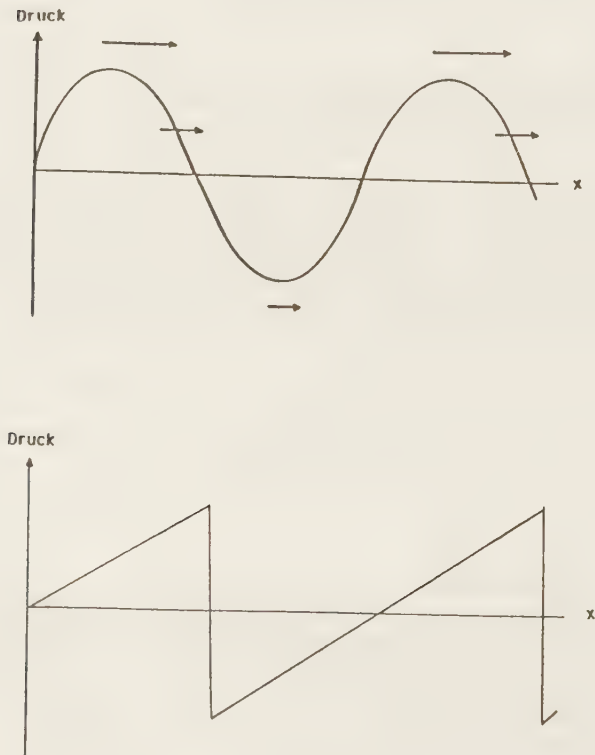


Abb. 2: Aufsteilung einer Sinuswelle großer Amplitude zu einer Stoßwelle durch die größere Ausbreitungsgeschwindigkeit der Wellenanteile mit hohen Drucken (nach GERTSEN, 1974)

Erzeugung

Stoßwellen werden beim Freisetzen hoher Energiebeträge in einem kurzen Zeitraum erzeugt (BAILITIS, 1957). Für die Erzeugung einer Stoßwelle kommen somit alle stoßartigen Vorgänge in Frage. Laufen diese mit Überschallgeschwindigkeit im betreffenden Medium ab, wie man es bei Explosionen, elektrischen Funken (Blitze) in Flüssigkeiten und Gasen oder beim Einschlag von Hochgeschwindigkeitsgeschossen findet, so entsteht eine Stoßwelle mit einer extrem steilen Anstiegsflanke und hoher Druckamplitude (FORSSMAN/HEPP, 1980).

Bei stoßartigen Vorgängen, die mit Unterschallgeschwindigkeit ablaufen, wird die Anstiegszeit allein von dem Erzeugungsvorgang bestimmt. Zu diesen "schwachen" Stößen gehört z.B. der Hammerschlag, der in der medizinischen Diagnostik bei der Prüfung des Patellarsehnenreflexes und in der Perkussionstechnik ausgeführt wird. Durch ihn wird im Körper eine elastische Welle angeregt, die sich mit einer für die Materie charakteristischen Ausbreitungsgeschwindigkeit fortpflanzt (FORSSMAN/HEPP, 1980).

Verhalten

Trifft eine Stoßwelle auf eine Grenzfläche, so wird sie, wie jede andere Welle ganz oder teilweise reflektiert (CLEMEDSON/CRIBORN, 1955). Sie kann dabei ihr Vorzeichen ändern, so daß beispielsweise aus einer Druckwelle eine Zugwelle entsteht und umgekehrt. Reflektierter und durchlaufender Anteil werden von den Schallwiderständen der Medien vor und hinter der Grenzflächen bestimmt (FORSSMAN/HEPP, 1980).

Die Dämpfung einer Welle, d.h. die Abnahme ihrer Amplitude, wird einmal durch die Reibung, die unabhängig von der Geschwindigkeit ist, bedingt und zum anderen durch den Widerstand des Ausbreitungsmediums; er ist bei großen, schnellen Schwingungen stärker als bei langsam verlaufenden. Das

bedeutet, daß Wellen mit großen Amplituden stärker gedämpft werden als solche mit kleiner (HEYWANG et al., 1980). Bei der Stoßwelle liegt nun ein breites kontinuierliches Frequenzspektrum vor (GOBRECHT, 1975), so daß die hohen Frequenzanteile der stärkeren Dämpfung unterliegen. Diese werden aber beim Durchlauf durch biologisches Gewebe durch die Verschiebung der niederfrequenten Anteile zu höheren Frequenzen teilweise ausgeglichen. Diese Verschiebung beruht auf einer Aufteilung des Stoßwellenimpulses durch nichtlineare Effekte, wie sie im biologischen Gewebe auftreten (FORSSMAN/HEPP, 1980).

2.2.2. Spezielle physikalische Grundlagen für die Anwendung in der Medizin

Erzeugung

Die Stoßwelle wird durch eine Unterwasserfunkenentladung erzeugt. Dazu wird die in einem Kondensator gespeicherte Energie schlagartig freigesetzt. Es kommt zu einem Funkenüberschlag an einer Elektrode und zu einer explosionsartigen Flüssigkeitsverdampfung im Bereich der Funkenstrecke. Die plötzliche Volumenvergrößerung erzeugt in der umgebenden trägen Flüssigkeit eine Stoßwelle (EISENBERGER et al., 1977; FORSSMAN et al., 1977; CHAUSSY et al., 1983; BRENDL, 1984b).

Fokussierung

Die Fokussierung der Stoßwelle wird durch Reflexion in einem metallischen Hohl ellipsoid erreicht.

Nach ihrer Erzeugung im ersten Brennpunkt F_1 des Hohl ellipsoides breitet sich die Stoßwelle, bedingt durch das punktförmige Erregerzentrum, als Kugelwelle aus bis sie die Wand des Hohl ellipsoides erreicht. Dort wird jeder Berührungspunkt zum Ausgangspunkt einer neuen Elementarwelle, deren ge-

meinsame Einhüllende die reflektierte Stoßwelle darstellt. Diese wird auf Grund der geometrischen Eigenschaften des Hohl ellipsoides nach einer festen Laufzeit im zweiten Brennpunkt F_2 gesammelt (CHAUSSEY, 1982; Abb.3a, b). Eine entscheidende Rolle im Fokussierungsvorgang spielen die Reflektorparameter (MÜLLER, 1987). Die Fokussierungsgenauigkeit wird im Wesentlichen vom Achsenverhältnis (FORSSMAN et al., 1977), die Stoßwellenamplitude im Fokus vom Durchmesser, der Brennweite und dem Material des Ellipsoides beeinflußt. So stellt sich die Verstärkung der Druckamplitude der Stoßwelle bei Reflektoren mit einer großen Impedanz im Verhältnis zu Wasser, als eine Funktion des Durchmesser-zu-Brennweite-Verhältnisses dar. Je größer dieses Verhältnis ist, desto größer ist die Verstärkung des auf den Reflektor einfallenden Stoßes.

Die Druckzunahme verläuft entlang der Reflektoraxis und erreicht in F_2 ihr Maximum. Der Bereich des maximalen Drucks fällt damit mit dem geometrischen Brennpunkt des Ellipsoides zusammen (MÜLLER, 1987). Diese Gesetzmäßigkeiten ermöglichen eine gezielte Beschallung und Zerstörung eines Konkrementes in F_2 bei einer größtmöglichen Schonung des im Stoßwellenkonus liegenden Gewebes (BRENDL, 1984b).

Wirkungsprinzip

Der genaue Wirkungsmechanismus ist noch nicht bekannt (BRENDL et al., 1987). Zur Diskussion stehen einerseits die Wirkung von Zug- und Druckkräften, andererseits die von Kavitationskräften.

Zug- und Druckkräfte

Zunächst wurden als Ursache der Stoßwellenwirkung die hohen Spannungen gesehen, die bei der Reflexion an Grenzflächen mit unterschiedlicher Impedanz auftreten und bei einer dynamischen Überbeanspruchung zur Zer-

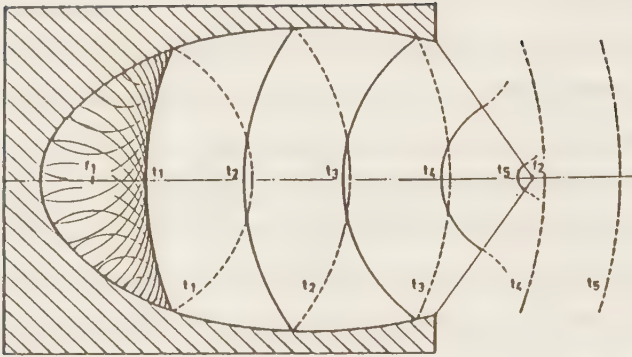


Abb. 3a: Ausbreitungs-Zeit-Diagramm einer Stoßwelle von F_1 und Sammlung in F_2 durch Reflexion (CHAUSSY, 1982)

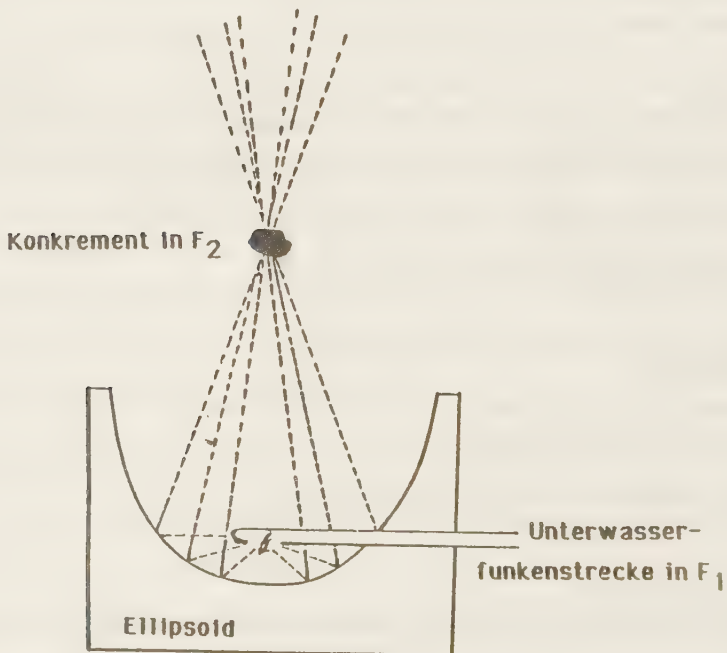


Abb. 3b: Vereinfachte Darstellung der Stoßwellenfokussierung (nach CHAUSSY/SCHMIEDT, 1984)

störung führen (EISENBERGER et al., 1977; FORSSMAN et al., 1977).

So wird die Stoßwelle an der Grenzfläche Wasser - Gewebe fast wie durch ein Medium gleicher Impedanz weitergeleitet. An der Grenzfläche Gewebe - Konkrement entsteht dagegen auf Grund unterschiedlicher akustischer Eigenschaften eine hohe Druckbelastung, die im Bereich der Auftrefffläche bis zu einer gewissen Tiefe zur Steindesintegration führt. An der Grenzfläche Konkrement - Gewebe kommt es zur Phasenumkehr und die Druckwelle wird als Zugwelle reflektiert. Dabei kommt es zum Abplatzen schichtartiger Bezirke. Zwischen den beiden Zerstörungszentren kann eine unzerstörte Zone bestehen bleiben, die einer neuen Stoßwellenbelastung ausgesetzt werden kann (FORSSMAN et al., 1977).

Kavitationskräfte

Unter Kavitation versteht man die Bildung von Hohlräumen, sog. Kavitationsblasen, in Flüssigkeiten, die aus bereits vorhandenen Gasbläschen, den Kavitationskernen entstehen (LEHMANN/HERRICK, 1953). CRUM (1979) erklärt die Bildung von Kavitationsblasen in Wasser durch die Überschreitung von dessen Zugkraft in der negativen Druckphase einer akustischen Welle; die Flüssigkeit reißt unter Bildung einer schnell wachsenden Dampfblase, die in der positiven Druckphase kollabiert.

Das Kavitationsphänomen wurde am Modell des Ultraschalls, einer pulsierten Abgabe von Sinuswellen untersucht. Auf FLYNN (1964) geht die Definition der stabilen und der transienten Kavitation zurück. Bei ersterer dehnen sich die Gasbläschen während einer akustischen Periode aus; sie oszillieren über mehrere Wellenperioden, bevor sie wieder ihre Ausgangsgröße erreichen. Bei der transienten Kavitation kommt es während einer akustischen Periode zu einem schnellen Anwachsen des Gasbläschens, bis es schließlich kollabiert. Der Schwellenwert für das Auftreten von Kavitation stellt sich als eine Funktion der Pulslänge und der Zeitspanne zwischen den einzelnen Pulsen dar

(CRUM/ FOWLKES, 1986). Außerdem existieren bestimmte Schwellenwerte (CRUM, 1979; APFEL, 1981; CARTENSEN/FLYNN, 1982), bei denen es zu einem Übergang der stabilen in die transiente Kavitation kommt.

Die Implosion der Kavitationsblasen, bei der es durch die frei werdende potentielle Energie zu großen fokalen Druckerhöhungen und Temperaturanstiegen kommt, wurde erstmals 1917 von RAYLEIN (zit. nach BLAKE/ GIBSON, 1981) beschrieben, und galt zunächst als Ursache der auftretenden Kavitationsschäden. Neben der mechanischen Wirkung ist auch die chemische Wirkung der Kavitation, z.B. durch die Bildung freier Radikale, aus Ultraschalluntersuchungen bekannt (CRUM/FOWLKES, 1986). 1966 beschrieben BENJAMIN/ELLIS das asymmetrische Kollabieren von Kavitationsblasen im Bereich von Grenzflächen, wobei der dabei auftretende Jet, eine durch die Kavitationsblase mit hoher Geschwindigkeit durchtretender Flüssigkeitsstrahl, für die Kavitationsschäden verantwortlich gemacht wird.

COLEMAN et al. beschrieben 1987 die in vitro Erzeugung von Kavitation durch Stoßwellen. Müller (1987) beobachtete bei der Fokussierung von Stoßwellen mit ellipsoidalen Reflektoren die Bildung von Kavitationsblasen im Fokusgebiet; diese führten beim Kollabieren unter Jetbildung zur Erzeugung neuer Stoßwellen. LAUTERBORN/HENSCHEL (1985) erzeugten in ihren Untersuchungen Kavitationsblasen durch eine Unterwasserfunkenentladung.

Den genannten Theorien ist der mechanische Charakter des Wirkungsprinzipes gemeinsam.

2.3. Der Lithotripter

Der erste Lithotripter (HM-I) zur extrakorporalen Erzeugung von Stoßwellen mittels einer Unterwasserfunkenentladung wurde von der Firma Dornier-System entwickelt (EISENBERGER et al., 1977; BRENDL et al., 1979; CHAUSSY, 1982). Durch die zunehmende klinische Erfahrung erfuhr dieser einige Veränderungen, die im Wesentlichen die Kapazität des Generators und die Ellipsoidgröße betrafen. 1982 wurde das Modell HM-II und 1983 der Lithotripter HM-III zugelassen. 1986 schließlich wurde der wannenfreie Lithotripter HM-IV erstmals in der Klinik eingesetzt (JOACHAM et al., 1987).

2.3.1. Aufbau

Der Lithotripter besteht im Wesentlichen aus dem Steuer- und Energieversorgungsanteil, dem Hohl ellipsoid, der Behandlungswanne, der Patientenliege und dem Röntgensystem (Abb.4).

Steuer- und Energieversorgungsanteil

Über einen Entladekreis wird die Unterwasserfunkenentladung erzeugt (FORSSMAN et al., 1977; CHAUSSY, 1982). Die in einem Kondensator mit einem Ladegerät gespeicherte Energie wird über einen Impuls generator schlagartig freigesetzt. Dies führt zum Funkenüberschlag an der Funkenstrecke.

Hohl ellipsoid

Die Elektrode der Funkenstrecke befindet sich im ersten Brennpunkt F_1 des metallischen Hohl ellipsoides, das am Boden der Behandlungswanne installiert ist. Seine Aufgabe ist es, wie schon erläutert, durch Reflexion die ankommende Stoßwelle im zweiten Fokus F_2 zu sammeln. Damit werden die

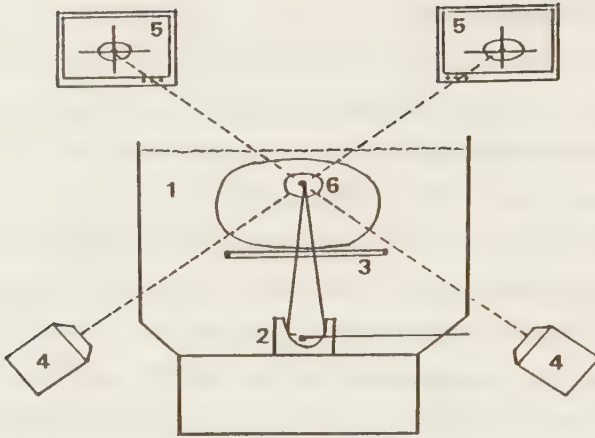


Abb. 4: Schematische Darstellung des Lithotripters mit Behandlungswanne (1), Ellipsoid (2), Patientenliege (3), zweiachsiges Röntgensystem (4) mit Monitoren (5); Konkrement in F_2 (6)

zur Steindesintegration notwendigen hohen Drucke erzielt und eine Traumatisierung des benachbarten Gewebes weitgehend vermieden (CHAUSSEY, 1982; BRENDL, 1984b).

Behandlungswanne

Bei einem Wassergehalt des Organismus von 70–75 % ist Wasser das geeignetste Medium, eine Stoßwelle möglichst schonend durch den Körper zu leiten (BRENDL, 1984b; LINGEMAN et al., 1986). Die wassergefüllte Wanne ermöglicht bei entsprechender Lagerung des Patienten, daß sich Ein- und Austrittsstelle der Stoßwelle bei der Beschallung des Körpers unter Wasser befinden (BRENDL et al., 1985), so daß nur wenig Energie absorbiert wird (LINGEMAN et al., 1986).

Patientenliege und Röntgensystem

Mit der elektrisch zu betreibenden hydraulischen Positionierungseinrichtung, der Patientenliege, läßt sich der Patient unter Bildwandlerkontrolle zweier unabhängiger achsengetrennter Röntgensysteme so bewegen, daß das Konkrement in der Achsenlinie beider Systeme liegt und somit im Fokusbereich der Stoßwelle (CHAUSSY et al.; 1983). Das Röntgensystem dient nicht nur der Ortung und der Einstellung des Konkrementes, sondern auch der Verlaufskontrolle der Steinertrümmerung während der Behandlung (CHAUSSY/SCHMIEDT, 1984).

2.3.2. Ergebnisse technischer Versuche

Druckamplitude

Um eine Stoßwelle zu erzeugen ist eine Mindestspannung von 11 KV notwendig. Mit zunehmender Spannung steigt die Druckamplitude (COLEMAN et al., 1987) zunächst steil an, um sich dann bei Spannungen über 30 KV asymptotisch ihrem Maximalwert anzunähern (CHAUSSY, 1982). SAUNDERS/COLEMAN (1987) stellten fest, daß der Spitzendruck von aufeinander folgenden Stoßwellen stark variieren kann.

Bei konstanter Spannung vergrößert sich die Druckamplitude einmal mit zunehmenden möglichen Elektrodenabständen (CHAUSSY, 1982) und zum anderen mit zunehmender Genauigkeit der Fokussierung (FORSSMAN et al., 1977). Letztere ist um so besser je mehr sich das Achsenverhältnis des Hohl-ellipsoides bei konstantem Elektrodenabstand an 1 annähert und je kleiner der Elektrodenabstand gewählt werden kann. Im objektseitigen Brennpunkt konnten bisher Drucke von maximal 3,4 kbar erzielt werden, wobei eine Druckamplitude der Stoßwelle in der Größenordnung von 1 kbar zur Lithotripsie ausreicht (FORSSMAN et al., 1977).

Zwischen dem ersten und dem zweiten Brennpunkt eingebrachte Gewebestücke (Muskulatur, Fett, je 6 cm dick) führten zu einer Dämpfung der Stoßwelle von 10-20 %. Zu einer Defokussierung kam es dabei nicht (CHAUSSY, 1982).

Druck- Zeitdiagramm

Das Druck-Zeitdiagramm der Stoßwelle im objektseitigen Fokus ist charakterisiert durch einen steilen Druckanstieg der Stoßwellenfront, die ihre Amplitude in weniger als 30 nsec erreicht und den darauf folgenden exponentiellen Druckabfall. Der negative Druckanteil einer Stoßwelle ist wesentlich geringer als ihr positiver (COLEMAN et al., 1987; DELIUS et al., 1987a). Die Impulslänge, gemessen an der Stelle des halben Druckes betrug $0,4 \mu\text{sec}$ (CHAUSSY, 1982; Abb. 5).

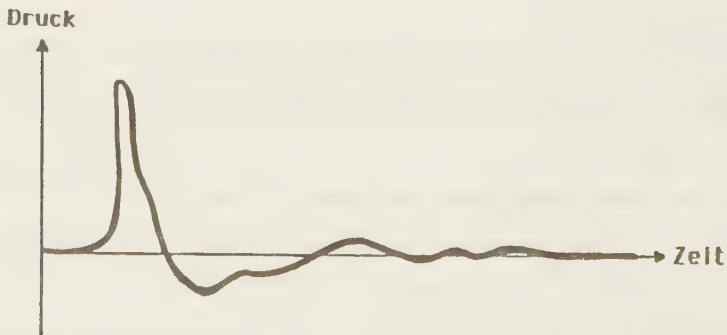


Abb. 5: Vereinfachte Darstellung des zeitabhängigen Druckverlaufes der Stoßwelle in F_2 des Lithotripters (nach COLEMAN et al., 1987)

Druckfeld

Der maximale Druck wird in F_2 erreicht. In der Querachse des Ellipsoides kommt es zu einem schnelleren und symmetrischen Druckabfall (Abb. 6a). So besitzt der Druck in 10 mm Abstand von F_2 nur 80 % seines Ausgangswertes.

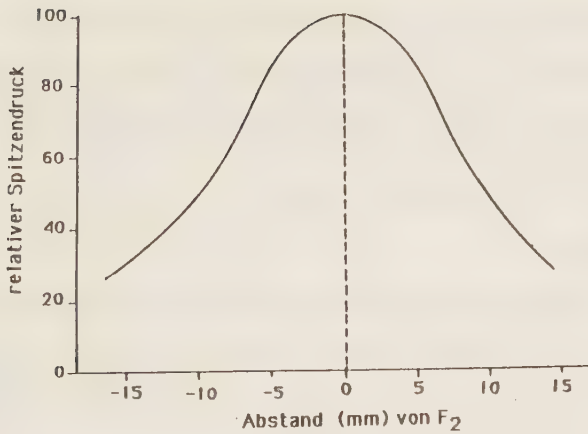


Abb. 6a

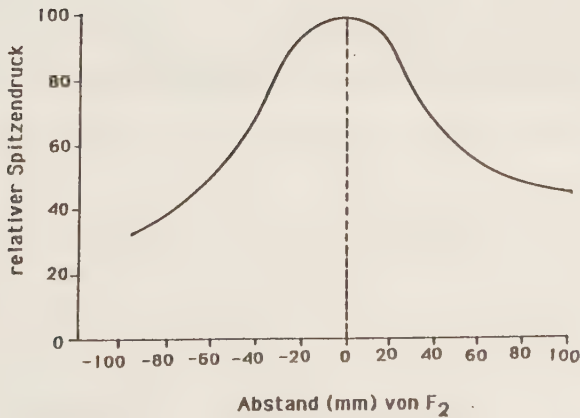


Abb.6b

Abb. 6a u. b: Druck des Stoßwellenfeldes entlang der Querachse (Abb. 6a) und der Längsachse (Abb.6b) des Ellipsoides, mit maximalem Druck in F_2 (nach SAUNDERS/COLEMAN, 1987)

Anders verhält es sich in der Längsachse des Elipsoides. Hier fällt er asymmetrisch und im Vergleich wesentlich langsamer ab (Abb. 6b). Der Druckabfall ist vor F_2 stärker als hinter F_2 . Erst in einem Abstand von 60 mm ist er auf 80 % seines Ausgangswertes abgesunken (SAUNDERS/COLEMAN, 1987).

Kavitation

Das Auftreten akustischer Kavitation und ihrer mechanischen Wirkung wurde an Hand von Flüssigkeitsstoßimpressionen, im Zusammenhang mit kollabierenden Blasen, in Aluminiumfolien und Metallplatten nachgewiesen, die sich in einem Bereich von 216 cm^3 in F_2 befanden. Eine einzige Stoßwelle erzeugte dabei bis zu 25 Jetimpressionen pro cm^2 .

Während der Erzeugung der Stoßwelle konnten im Fokusbereich sowohl flüchtige Blasen, die unmittelbar nach der Stoßwellenerzeugung verschwanden, als auch beständige Blasen, die nach der Stoßwellenerzeugung langsam an die Wasseroberfläche stiegen beobachtet werden (COLEMAN et al., 1987).

2.4. Versuche zur klinischen Anwendung des Lithotripters

Nachdem es gelungen war durch Fokussierung der Stoßwelle in einem genau definierten Bereich hohe Drücke zu erhalten, war es Ziel der folgenden in vitro und in vivo Versuche, die Zerstörbarkeit von Konkrementen durch die Stoßwelle und ihre mögliche Wirkung auf biologische Strukturen nachzuweisen (EISENBERGER et al., 1977).

2.4.1. Steindesintegration

In vitro Versuche

Zur Steindesintegration wurde zum einen eine Impulslänge unterhalb einer Mikrosekunde gefordert, zum anderen ein Mindestdruck von 1 kbar. Erstere sollte verhindern, daß sich die an den Grenzflächen Gewebe-Konkrement reflektierten Zug- und Druckwellen mit der einlaufenden Stoßwelle kompensieren. Letztere war notwendig, um zu einer ausreichenden Konkrementzertrümmerung zu führen (FORSSMAN et al., 1977; FORSSMAN/HEPP, 1980).

Harnsteine und die weicheren Gällensteine, unabhängig von ihrer mineralogischen und/oder chemischen Zusammensetzung, konnten durch die Stoßwelle desintegriert werden (CHAUSSY et al., 1976; BRENDDEL, 1984b). Beschallte Nierensteine zeigten an der Vorderseite ein schichtartiges Ausbrechen und ein Abplatzen an der Rückseite (FORSSMAN et al., 1977).

Für die Partikelgröße spielte neben dem strukturellen Aufbau des Konkrementes die insgesamt aufgewendete Energie, mit der der Stein beschallt wurde, unabhängig davon, ob der Stein einmal einer sehr starken oder mehrmals einer schwachen Stoßwellenbelastung ausgesetzt wurde, eine Rolle (FORSSMAN/HEPP, 1980). Die Kraft, die auf den Stein wirkt, wird definiert

durch das Produkt aus der Spannung des Lithotripters (KV) und der Anzahl der Expositionen (DRACH et al., 1986). Der Zerstörungsgrad der Steine nahm somit mit steigender Druckamplitude und zunehmender Stoßwellenexposition zu (FORSSMAN et al., 1977). NEUBRAND et al. (1986) zeigten, daß die chemische Litholyse von Cholesterol-Gallensteinen durch eine Beschallung auf Grund der erzeugten Oberflächenveränderung und Teilfragmentierung des Konkrementes wesentlich beschleunigt werden kann.

In vivo Versuche

Nierensteine

Hunden, denen bei einem ersten operativen Eingriff eine einseitige Ureterligatur angebracht wurde, wurden acht Tage später in das erweiterte Beckenkelchsystem frisch entnommene humane Nieren- und Uretersteine implantiert, deren Größe zwischen einem und zwei Zentimetern variierte. Zur Normalisierung der Harnabflußverhältnisse wurde der Harnleiter in die Blase reimplantiert.

Nach einer Beschallung mit 1 bis 10 Stoßwellenimpulsen waren alle Steine desintegriert. Teilweise erreichten die Bruchstücke Größen, die einen spontanen Abgang innerhalb von 14 Tagen über den Harnleiter zuließen (CHAUSSEY, 1982).

Gallensteine

Zur Bestimmung der Steingröße, die über die abführenden Gallengänge problemlos in das Duodenum gelangen, wurden Nierensteine in die Gallenblase von Hunden implantiert und beschallt. Dabei ergab sich ein problemloser Abgang bei einem Steinchendurchmesser von 2 mm, während es bei einem Durchmesser von 4 mm zu Einklemmungen und Dilatationen des Ductus choledochus kam (BRENDDEL et al., 1985).

Zum Nachweis der Zerstörbarkeit von Gallensteinen wurden Hunden und Affen

operativ gewonnene, humane Gallensteine in die Gallenblase und den Ductus choledochus verpflanzt. Eine Kontrastmittelinfusion über einen T-Drain ermöglichte die indirekte röntgenologische Darstellung der Steine. Ihre Anzahl betrug pro Tier mindestens 4 Steine mit einem Mindestdurchmesser von einem halben Zentimeter. Mit einer Exposition von 800-1200 Stoßwellen konnte in 90 % der Fälle eine Zerstörung erreicht werden. Mit weniger Stoßwellen war dies nur in 66 % möglich. Als größtes Problem erwies sich dabei die Ortung der Gallenblase mit den Gallensteinen (BRENDDEL/ENDERS, 1983).

2.4.2. Biologische Wirkung

In vitro Versuche

Ein Einfluß der Stoßwelle auf zwischen den ersten und zweiten Brennpunkt gelagerte Gewebsschichten (Muskulatur, Fett) konnte nicht festgestellt werden (CHAUSSY, 1982).

Frisches Vollblut von Hunden (CHAUSSY, 1982) und menschliche Vollblutproben (EISENBERGER et al., 1977; FORSSMAN/HEPP, 1980) zeigten bei Beschallung eine zur Exposition direkt proportional auftretende Hämolyse.

Humane Lymphozytenkulturen wiesen nach einer Stoßwellenexposition keine signifikante Minderung der Stimulationsfähigkeit auf (EISENBERGER et al., 1977; FORSSMAN/HEPP, 1980; CHAUSSY, 1982).

Hochenergetische Stoßwellen führten zu einer Vitalitätsminderung von Tumorzellen (RUSSO et al., 1987).

In vivo Versuche

Ratten zeigten nach einer Beschallung des Abdominalbereiches mit 5-10 Expositionen bei einer Kondensatorladung von 27 KV weder 24 Stunden noch

14 Tage später durch die Stoßwelle bedingte makroskopische oder mikroskopische pathologische Veränderungen (CHAUSSY et al., 1976).

Bei einer Beschallung eventrierter Abdominalorgane konnten nur am Dickdarm, am Ansatz des Mesenteriums und an der Leber isolierte, weit verstreute petechiale Blutungen beobachtet werden (CHAUSSY, 1982).

Auch EISENBERGER et al. (1977) bezeichneten die Beschallung eventrierter Abdominalorgane, wie Leber, Dickdarm und Niere, als unproblematisch.

Eine einmalige Exposition des Thoraxbereiches führte dagegen bei allen Tieren unter dem Bild einer Haemoptysis zum Tod. Histologisch zeigten sich massive Gefäß- und Alveolarzerreißen (EISENBERGER et al., 1977; CHAUSSY, 1982).

Bei einer Beschallung des Thoraxbereiches von Hunden mit 1000 Expositionen traten außer Lungenblutungen petechiale Blutungen an der Gallenblasenoberfläche, im Mesenterium und in der Haut im Bereich der Eintrittsstelle der Stoßwelle auf. In der Leber kam es zu subkapsulären Blutungen bis zu einem Durchmesser von 5mm. Sämtliche Blutungen lagen im geschätzten Fokusbereich (DELIUS et al., 1987a).

Eine Beschallung von induzierten, fokalen Tumoren mit 600 Stoßwellen und 18 KV führte zu keiner Beeinflussung des Tumorgewebes; dagegen war es zu starken Blutungen und fokalen Nekrosen im benachbarten Muskelgewebe gekommen (RUSSO et al., 1987).

Nierenbeschallung

Die makroskopische und mikroskopische Untersuchung von Niere, Milz, Pankreas, Dünndarm, Kolon, Lunge und Rückenmark 48 Stunden nach einer Beschallung der Niere steinfreier Hunde mit 10 Expositionen ergab bis auf leichte Lungenblutungen keine pathologischen Veränderungen (CHAUSSY, 1982).

Bei einer anderen Versuchsreihe zeigten beschallte Nieren eine Vergrößerung, eine Ödembildung, perirenale und intrarenale Blutungen. Innerhalb von zwei Wochen kam es zu einer Rückbildung des Ödems, während die Blutungen noch vier bis sechs Wochen nach Exposition nachzuweisen waren (RATH et al., 1985).

Erhobene Laborwerte an 17 Hunden von GOT, GPT, Amylase, Hb, Hct, Leukozyten und freiem Hämoglobin vor und nach einer Beschallung mit 500 Expositionen ergaben keine signifikanten Unterschiede (CHAUSSEY, 1982).

Gezielte Untersuchungen an beschallten Nieren zeigten eine eindeutige Dosisabhängigkeit der durch Stoßwellen hervorgerufenen strukturellen Organveränderungen (DELIUS et al., 1987b). Danach traten an mit 500, 1500 und 3000 Expositionen beschallten Nieren qualitativ dieselben Veränderungen auf. Unterschiede bestanden in der quantitativen Ausprägung, besonders bei mit 500 und 1500 Expositionen beschallten Nieren. Bei den mit 1500 und 3000 Stoßwellen belasteten Nieren traten sie hingegen nicht so deutlich hervor. Ödeme, Blutungen, Venenrisse und Venenthromben stellten die makroskopisch und histologisch erfaßten Veränderungen dar. Bereits makroskopisch dominierten die diffus und lokal auftretenden Blutungen subkapsulär und im Bereich der Mark-Rinden-Zone. Besonders die Vv. arcuatae und die Vv. interlobulares wurden durch die Stoßwelle angegriffen.

Gallenblasenbeschallung

Dünndarm, Pankreas und Leber wiesen bei Hunden mit implantierten Gallensteinen nach 800-1200 Expositionen keine Veränderungen auf. Jedoch zeigten die Gallenblasen eine, wohl durch die permanente Steinirritation bedingte chronische Cholezystitis (BRENDDEL/ENDERS, 1983). Außerdem traten in 33 % (BRENDDEL/ENDERS, 1983) bzw. 88 % (DELIUS et al., 1987a) der Fälle Lungenblutungen auf, die aber nie zum Tode eines Tieres führten. Histologisch stellten sie sich als interstitielle und intraalveoläre Blutungen dar.

Außerdem kam es zu einem vorübergehenden Anstieg der Leberenzyme GOT und GPT (BRENDDEL et al., 1985).

Druckabhängigkeit und Stoßwellenprofil

Da Lungenblutungen in einer deutlichen Druckabhängigkeit stehen ist die Position der Lunge zum intrakorporalen Stoßwellenprofil von entscheidender Bedeutung (BRENDDEL et al., 1985 ; DELIUS et al., 1987a). Das intrakorporale Stoßwellenprofil, welches sich beim Durchtritt einer Stoßwelle durch den Körper ausbildet, besteht aus einem in die Länge gezogenen, bikonkaven Druckprofil, dessen Druckgipfel im zweiten Brennpunkt F_2 in einem Bereich von $1,5 \text{ cm}^3$ des Hohllellipsoides liegt. Die Isobaren, relativ zum Druck im Fokus, ergeben sich aus der Konfiguration des Hohllellipsoides und dem Abstand der Elektroden spitzen. Das Stoßwellenprofil ist gekennzeichnet durch einen wesentlich schnelleren Druckabfall entlang seiner Querachse im Vergleich zum Druckabfall entlang seiner Längsachse, die der Wellennormalen der Stoßwellen entspricht (Abb.7). Die Stoßwelle erfährt beim Durchlaufen eines Organismus eine Dämpfung von 20 % (DELIUS et al., 1987a).

Die von Delius et al. (1987a) durchgeführten Versuche zeigten, daß in der Lunge Drucke über 2 MPa toleriert wurden, während es bei Drucken von 10 MPa zu Blutungen bei Beagels, nicht jedoch bei Boxern kam.

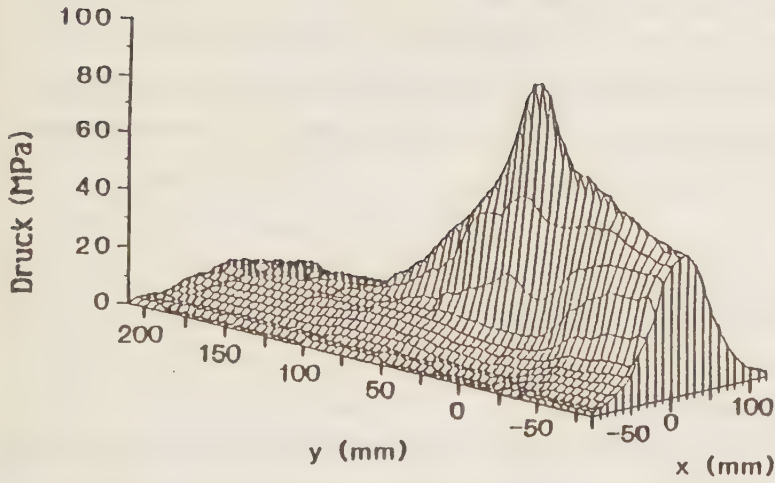


Abb. 7: Druckverteilung des intrakorporalen Stoßwellenfeldes (3. Achse) in Relation zur Längsachse des Ellipsoides (y-Achse) und zu seinem Durchmesser (x-Achse). F_2 liegt bei x und y gleich 0 (DELIUS et al., 1987a)

2.5. Die klinische Anwendung des Lithotripters

Gilt die ESWL in der Therapie des Nierensteinleidens heute schon als Mittel der Wahl (WEBB et al., 1985; EUSEK et al., 1986), so befindet sich die Gallensteinlithotripsie noch in der klinischen Erprobung. Die experimentelle Phase zum Einsatz des ESWL zur Herzstimulation ist noch nicht abgeschlossen.

2.5.1. Indikationen und Kontraindikationen

Nierensteinlithotripsie

Zu Beginn der klinischen Phase der Nierensteinlithotripsie beschränkte sich der Einsatz der ESWL auf solitäre, röntgenologisch direkt darstellbare Steine von maximal Kirschgröße (CHAUSSY, 1982). Als Kontraindikationen galten Infektionen des Harntraktes, Uretersteine und Obstruktionen distal des Steines. Von einer Behandlung ausgeschlossen wurden Patienten, die nach der ASA (American Society of Anestologie) den Risikogruppen III und IV angehören (CHAUSSY/ SCHMIEDT, 1984).

Mit zunehmender klinischer Erfahrung erweiterte sich der Indikationsbereich. Infektionen im Harntrakt und Risikopatienten der Gruppen III und IV stellen heute kein Behandlungshindernis mehr dar. Außerdem werden heute nicht nur partielle und vollständige Ausgußsteine, sondern auch Uretersteine erfolgreich behandelt (CHAUSSY/SCHMIEDT, 1984). Eine zusätzliche Erweiterung des Indikationsbereiches wurde durch die Kombination der ESWL mit anderen endourologischen Therapieformen erreicht (SCHÜLLER et al., 1984; EISENBERGER et al., 1985). Nach FUCHS/CHAUSSY (1987) sind 70 % aller Harnsteine einer ESWL Monotherapie zugänglich. Weitere 25 % sind durch den

ergänzenden Einsatz einer anderen Therapieform, besonders der perkutanen Nephrolitotomie, zu behandeln, so daß nur noch 5 % aller Harnkonkremente in den Indikationsbereich der offenen Chirurgie fallen. MILLER/HAUTMANN berichteten 1987 erstmals über die erfolgreiche Behandlung distaler Harnsteine, die bis zu diesem Zeitpunkt durch ihre Lage im Becken nicht mit der ESWL behandelt wurden. Die Zugänglichkeit auch dieser Konkremeente für die röntgenologische Darstellung und für die Stoßwelle wurde durch eine Abänderung der Patientenlagerung erreicht.

Nach wie vor zählen nicht beeinflussbare Störungen des Herzrhythmus und der Blutgerinnung (CHAUSSY/SCHMIEDT, 1984; EISENBERGER et al., 1985; FRANK et al., 1985), kardiopulmonale Probleme (CHAUSSY et al., 1982), Skoliosis, Schwangerschaft (FRANK et al., 1985), nicht steinbedingte Abflußhindernisse distal des Konkremeentes (CHAUSSY/SCHMIEDT, 1984) und nicht darstellbare Steine zu den Kontraindikationen. Außerdem wird eine Patientengröße von mindestens 135 cm gefordert, damit der nötige Sicherheitsabstand zwischen Lunge und Druckfeld der Stoßwelle gewährleistet wird (FRANK et al., 1985; WEBB et al., 1985).

Gallensteinlithotripsie

Im Gegensatz zur Nierensteinlithotripsie wurde bei der Gallensteinlithotripsie von Anfang an eine Kombination von ESWL und Chemolyse verfolgt (BRENDL et al., 1985; NEUBRAND et al., 1986; SAUERBRUCH et al., 1986). Da nur bei Cholesterinsteinen eine chemische Litholyse möglich ist, fallen nur diese röntgenologisch indirekt darstellbaren Steine des Ductus choledochus und der Gallenblasen in den Indikationsbereich. Die Steine dürfen eine maximale Größe von 25 mm haben und höchstens zu dritt vorliegen. Als Voraussetzung gelten eine funktionierende Gallenblase, eine retrograde Darstellbarkeit des Ductus choledochus und eine Zugehörigkeit der Patienten zu den Risikogruppen I und II. Konkremeente des Ductus choledochus werden nur

dann mit Stoßwellen beschallt, wenn sie einem endoskopischen Extraktionsversuch widerstehen (SAUERBRUCH et al., 1986). Nur 5-10 % aller symptomatischen Gallensteine sind für den therapeutischen Einsatz der ESWL geeignet (SAUERBRUCH et al., 1986). Außerdem ist mit einer reduzierten Erfolgsrate zu rechnen, da es sich bei 15 % der nicht schattengebenden Steine um Pigmentsteine handelt (SOLOWAY et al., 1982), deren Fragmente für eine medikamentelle Litholyse nicht zugänglich sind (SAUERBRUCH et al., 1986).

2.5.2. Behandlungsergebnisse

Die in der Literatur während des siebenjährigen Einsatzes der ESWL zur Therapie von Nierensteinen angegebenen Behandlungsergebnisse zeigen eine große Übereinstimmung. Grundlage waren unterschiedlich große Patientengruppen (zwischen 33 und 2112 Patienten pro Gruppe).

Drei Monate nach einer Beschallung waren 70-90 % der Patienten steinfrei, 2-16,6 % mußten sich einer zweiten und 2 % einer dritten Behandlung mit dem Lithotripter unterziehen. Zusätzliche Therapiemaßnahmen, z.B. eine perkutane Nephrostomie, waren bei 8-16,9 % notwendig und in 0,5-1 % der Fälle war eine offene Chirurgie erforderlich. Etwa 30 % aller Patienten, die zunächst erfolgreich mit ESWL behandelt worden waren, besaßen nach drei Monaten noch Steinfragmente (CHAUSSY et al., 1984; LINGEMAN et al., 1986). Diese Fragmente waren zwar ohne klinische Symptomatik, doch stellen sie neue Kristallisationskerne für eine erneute und schnellere Steinbildung dar (LINGEMAN et al., 1987a), so daß Langzeitergebnisse dadurch wesentlich beeinflusst werden können.

Der Behandlungserfolg schien von der Steingröße, der Steinanzahl (WEBB et al., 1985; DRACH et al., 1986; LINGEMAN et al., 1986) und der Steinzusammensetzung abzuhängen. Ca-Oxalat- und Cystinsteine ließen sich im Vergleich zu Harnsteinen anderer Zusammensetzung schwerer desintegrieren

(WEBB et al., 1985; LINGEMAN et al., 1986, 1987b). Zum anderen spielte auch die Steinlokalisation eine Rolle. Harnleitersteine zeigten gegenüber Nierensteinen im allgemeinen einen schlechteren Behandlungserfolg (EISENBERGER et al., 1985; WEBB et al., 1985; LINGEMAN et al., 1986; POLITIS/GRIFFITH, 1987). Je nach Ansprechen des Steines auf die Beschallung wurden 200-4200 Expositionen pro Sitzung durchgeführt (Tab.1).

Angaben über Behandlungserfolge der Gallensteinlithotripsie waren in der Literatur nur spärlich zu finden. Gallensteine im Ductus choledochus zeigten das beste Behandlungsergebnis. Bei 3 von 8 behandelten Patienten (37,5 %) mit Gallenblasensteinen waren nach 6-8 Wochen keine Konkreme mehr nachweisbar (SAUERBRUCH et al., 1985). Bei einer anderen Patientengruppe waren 6 von 9 Patienten (66 %) nach 1-25 Wochen steinfrei (SAUERBRUCH et al., 1986).

Im Vergleich dazu wurden 4 von 5 Patienten (80 %) mit Steinen im Ductus choledochus erfolgreich mit 500-1500 Expositionen behandelt (SAUERBRUCH et al., 1985), wobei in diesem Fall keine Zeitangabe gemacht wurde.

Auch bei Gallensteinen wird der Behandlungserfolg neben einer möglichst genauen Fokussierung (NEUBRAND et al., 1986), wesentlich von der Steingröße und der Steinanzahl (SAUERBRUCH et al., 1986) beeinflusst.

2.5.3. Hinweise über Nebenwirkungen

Nierensteinlithotripsie

Das Auftreten von Hämaturie bei beschallten Patienten war der erste Hinweis aus der Klinik über mögliche Nebenwirkungen. So zeigten bei den von KAUDE et al. (1985), WEBB et al. (1985) und RUBIN et al. (1987) durchgeführten Untersuchungen alle Patienten, nach einer Stoßwellenbelastung mit mehr als 200 Expositionen, diesen Befund. Bei einigen Patienten wurden sogar

Tab. 1: Behandlungsergebnisse in der Nierensteinklithotripsie. Ø=keine Angabe

Literaturstelle	Pat.zahl	Exp./Beh.	St.frei/%	St.frei/Wo.	2. Beh.	3. Beh.	Zus. Ther.	Off. Chirg.
BRENDEL, 1984a	945	978-/+341	86	Ø	12	2	Ø	Ø
BRENDEL, DELIUS, ENDERS, 1985	>1000	600->800	83	Ø	15	Ø	Ø	Ø
CHAUSSY et al., 1982	72	500-1000	98	Ø	Ø	Ø	Ø	2
CHAUSSY et al., 1983	413	500-1500	90	Ø	Ø	Ø	Ø	0,7
CHAUSSY, SCHMIEDT, 1984	895	200-2000	87	8-12	11	2	3	0,5
DRACH et al., 1986	2112	400-2000	77,4	12	14	2	8	0,6
EISENBERGER et al., 1985	1340	Ø	85	12	3	Ø	1	0
GRANTHAM et al., 1986	100	800-3100	7	Ø	4	Ø	9	Ø
KAUDE et al., 1985	33	800-4200	Ø	Ø	16,6	Ø	9	Ø
WEBB et al., 1985	185	300-2000	76	26	1	Ø	16,2	Ø
LINGEMAN et al., 1986	982	300-2200	72	12	9	1	3	1

Abkürzungen:

Pat.zahl = Patientenzahl
 Exp./Beh. = Expositionen/Behandlung
 St.frei = steinfrei/%
 St.frei/Wo = steinfrei/Wochen

Beh. = Behandlung
 Zus. Ther. = Zusätzliche Therapie
 Off. Chirg. = Offene Chirurgie

Blutklümpchen im Urin gefunden (WEBB et al., 1985). Leichte Hautrötungen an der Eintrittsstelle und teilweise auch an der Austrittsstelle der Stoßwelle wiesen darauf hin, daß sich die Stoßwelle in ihrer Wirkung nicht auf das Konkrement beschränkt (BRENDEL, 1984b). Genauere Untersuchungen ergaben dann, daß es zu einer morphologischen und funktionellen Beeinträchtigung der Niere und zu morphologischen Veränderungen im perirenalen Gewebe kommen kann (KAUDE et al., 1985). Morphologische Gewebsschäden wurden mit Ultraschall, Röntgen, Kernspin- und Computertomographie nachgewiesen. Funktionelle Beeinträchtigungen wurden mit Hilfe von Clearancemessungen und Radioisotopennephrographien diagnostiziert.

Die bei den beschallten Nieren gefundenen morphologischen Veränderungen bestanden in einer Organvergrößerung, in subkapsulären und intrarenalen Hämatomen, in Flüssigkeitsansammlungen (Blut, Urin) und in Blutungen in bereits vorhandene Nierenzysten. RUBIN et al. (1987) fanden bei 64 % der nach einer Beschallung computertomographisch untersuchten Patienten eine Größenzunahme der Niere von 9 %. Bei KAUDE et al. (1985) wiesen kernspintomographische Vermessungen bei 18 % und bei GRANTHAM et al. (1986) 26 % der behandelten Patienten eine Nierenvergrößerung auf. KAUDE et al. (1985) stellten eine Zunahme von 0,5–3,5 cm (im Durchschnitt von 1,8 cm) in der Länge und von 0,3–3,5 cm (im Durchschnitt 2,4 cm) in der Breite fest. Bei den von GRANTHAM et al. (1986) untersuchten Patienten lag eine Längenzunahme von 1,0–3,5 cm (im Durchschnitt 2,4 cm) vor. Als Ursache dieser Vergrößerung wurden Nierenödeme und Extravasate von Blut und Urin im interstitiellen, subkapsulären und perirenalen Raum angenommen.

Ein bekanntes Phänomen sind Nierenblutungen und Nierenhämatome. Während LINGEMAN et al. (1986) die Häufigkeit renaler Hämatome, ohne Unterscheidung zwischen intrarenaler und subkapsulärer, mit 0,35 % angeben, liegt

sie nach anderen Autoren bei intrarenalen Hämatomen zwischen 4 % (RUBIN et al., 1987) und 20,5 % (BAUMGARTNER et al., 1987) und bei supkapsulären zwischen 0,2 % (PAPANICOLAOU et al., 1987) und 24 % (KAUDE et al., 1985). In einigen Fällen machten Nierenhämatome eine Bluttransfusion notwendig (BRENDDEL, 1984a; PAPANICOLAOU et al., 1987). GROTE et al. (1986) stellten fest, daß das Ausmaß der Blutung mit der Anzahl der durchschnittlich applizierten Stoßwellen zunimmt; die Häufigkeit ihres Entstehens konnte dagegen nicht mit der angewandten Gesamtenergie (Stoßwellenanzahl x KV), noch mit den Steinparametern (Größe, Anzahl, Lokalisation, Zusammensetzung) in Zusammenhang gebracht werden (KNAPP/KULP, 1987). Einen häufigen Befund kernspintomographischer Untersuchungen stellte der Verlust der kortiko-medullären Differenzierung dar (KAUDE et al., 1985; GRANTHAM et al., 1986; BAUMGARTNER et al., 1987; RUBIN et al., 1987). Die Untersuchungen von BAUMGARTNER et al. (1987) ergaben eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Grad der Stoßwellenbelastung und dem Ausmaß des Differenzierungsverlustes; er vergrößerte sich mit zunehmender Stoßwellenexposition. Dieser kernspintomographische Befund findet sich bei den verschiedensten Nierenerkrankungen; so bei Glomerulonephritiden, akuten Tubulusnekrosen und im Endstadium chronischer Niereninsuffizienz. KAUDE et al. (1985) führten dieses Phänomen bei der Nierenbeschallung auf die direkte Wirkung der Stoßwelle auf das Nierenparenchym zurück und BAUMGARTNER et al. (1987) sehen darin als mögliches pathologisches Äquivalent Nierenblutungen und Ödeme.

Beachtenswert erscheint es, daß bei kernspintomographischen Untersuchungen mit 63 % (KAUDE et al., 1985; GRANTHAM et al., 1986) bzw. 74 % (BAUMGARTNER et al., 1987) der Prozentsatz der nachgewiesenen Nierenschäden wesentlich höher liegt im Vergleich zu den von CHAUSSY/SCHMIEDT (1984) durchgeführten Ultraschalluntersuchungen; sie stellten nur in 0,6 % der Fälle eine Schädigung der Niere fest.

Computertomographische Untersuchungen zeigten vielfach eine Verdickung der Facies renalis, eine Schwellung des perirenal Fettgewebes und feine Verdichtungen im Mesenterium in der Nähe der therapierten Niere. Auch in diesen Veränderungen wurden zugrunde liegende Blutungen und Ödeme angenommen (GROTE et al., 1986; RUBIN et al., 1987).

Bei der funktionellen Untersuchung mit Clearancemessungen war es in 30 % der Fälle zu einer Reduzierung des effektiven renalen Plasmaflusses um mehr als 5 % gekommen (KAUDE et al., 1985). Fünf Wochen nach der Beschallung hatten sich die Werte wieder normalisiert. Radioisotopennephrographien mit o-Jodhippurat ^{131}I , 24-48 Stunden nach ESWL erstellt, wiesen in 25 % eine partielle und in 22 % eine totale Parenchymblockade auf, deren Ursache man in einem Nierenödem oder einer akuten Tubulusnekrose als Folge der direkten Stoßwellenwirkung sah (KAUDE et al., 1985; GRANTHAM et al., 1986).

Nicht nur die Niere zeigte Veränderungen. So wurden 24 h nach ESWL Abweichungen in den Blutwerten gemessen. Meist kam es zu einer Senkung des Hämatokrits und des Hämoglobins, bei einem gleichzeitigen Anstieg von Bilirubin. Dies könnte für eine Hämolyse sprechen, wie sie aus Tierversuchen bekannt ist (CHAUSSY, 1982). Außer beim Bilirubin wurden erhöhte Werte bei der Lactatdehydrogenase, den Leukozyten, der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase und der Kreatininphosphokinase gemessen. Keine Veränderungen zeigten Kreatinin, die Prothrombinzeit und die partielle Thromboplastinzeit (DRACH et al., 1986; LINGEMAN et al., 1986). RUIZ-MARCELLAN/IBARZ-SERVIO (1986) untersuchten bei 44 Patienten das Verhalten der Lactatdehydrogenase (LDH) und der N-acetylglucosaminidase (NAG) im Blut und im Harn vor und nach der Beschallung. Sie erhielten deutlich erhöhte Blutwerte von LDH und NAG und eine Erhöhung des NAG im Harn. Eine Beziehung zwischen der Anzahl der applizierten Stoßwelle und der Enzymerhöhung bestand nicht. Auch ASSIMOS et al. (1987) stellten einen signifikanten Anstieg der NAG, und auch

der Beta-galactosidase nach einer Stoßwellenbelastung fest. Die Enzymwerte begannen sich nach 3-7 Tagen zu normalisieren, drei Monate später lagen sie im physiologischen Bereich. Während der Beschallung zeigten einige Patienten durch die Reizung der Stoßwelle Schluckauf, andere litten unter Herzarrhythmien (FRANK et al., 1985). Vereinzelt kam es nach der Beschallung zu akuten Pankreatitiden (DRACH et al., 1986; LINGEMAN et al., 1986), die mit einer deutlichen Erhöhung der Amylase und der Lipase einhergingen; doch wurden auch erhöhte Amylasewerte ohne symptomatische Pankreasentzündungen gemessen (LINGEMAN et al., 1987a). AL KARAWI et al. (1987) fanden bei endoskopischen Untersuchungen an 40 Patienten in 80 % der Fälle Erosionen von durchschnittlich 1 mm Durchmesser im Magen und/oder im Duodenum. Es wurden bis zu 20 dieser fokalen Schleimhautverletzungen gezählt. Bei einigen Patienten bestand ein direkter Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Stoßwellenbelastung und der Anzahl der Erosionen. Brustaufnahmen nach der ESWL zeigten gegenüber Aufnahmen vor der Behandlung Veränderungen. Diese waren unabhängig davon zu finden, ob die Behandlung in lokaler oder in allgemeiner Anästhesie durchgeführt wurde, so daß die Lungenveränderungen möglicherweise mit der ESWL in Zusammenhang stehen (DRACH et al., 1986). Lungenblutungen sind aus Tierversuchen bekannt (EISENBERGER et al., 1977; CHAUSSY, 1982).

Man setzte sogar zwei Todesfälle mit einem Bluthochdruck infolge einer Beschallung in Beziehung (DRACH et al., 1987). LINGEMAN/KULP (1987) stellten ein Jahr nach der Beschallung bei 8,2 % von 295 behandelten Patienten einen Bluthochdruck fest, der eine medikamentelle Therapie erforderte und bei 15,2 % eine Zunahme des diastolischen Blutdruckes, der nicht therapeutisch angegangen werden mußte. Die Entwicklung des Hochdruckes erwies sich als unabhängig von der KV, der Stoßwellenanzahl und der Steinmenge (LINGEMAN/KULP, 1987), doch entwickelten sich bei Patienten

Tab.2: Nebenwirkungen der Nierensteinitis. Ø=keine Angabe

Literaturstelle	Nebenwirkung	%	Pot.zahl	Behand.	Exp./Behand.	dur.Exp.	KV	Unters.Meth.
KAUDE et al., 1985	Hämaturie	100	32	41	800-2400	1800	Ø	visuell
RUBIN et al., 1987	Hämaturie	100	50	Ø	800-2400	2100	18-24	visuell
WEBB et al., 1985	Hämaturie	100	185	187	300-2000	944	Ø	visuell
GRANTHAM et al., 1986	N.Vergässerung	23	100	113	800-3100	1800	Ø	RÖ
KAUDE et al., 1985	N.Vergässerung	18	33	41	800-2400	1800	Ø	MR
RUBIN et al., 1987	N.Vergässerung	64	50	Ø	800-2400	2100	18-24	CT
LINGEMAN et al., 1986	N.Hämatom	0,4	982	1146	300-2200	1270	18-24	US
CHAUSSEY/SCHMIEDT, 1984	Subk.Hämatom	0,6	896	1012	200-2000	978	Ø	US
GROTE et al., 1986	Subk.Hämatom	19	42	Ø	Ø	1288	Ø	CT,MR,US
KAUDE et al., 1985	Subk.Hämatom	24	38	41	800-2400	1800	Ø	MR
PAPANICOLAOU et al., 1987	Subk.Hämatom	0,2	Ø	2149	Ø	2000	21-23	CT,MR,US
RUBIN et al., 1987	Subk.Hämatom	15	50	Ø	800-2400	2100	18-24	CT
BAUMGARTNER et al., 1987	Intraren.Hämatom	20,5	34	39	550-3000	Ø	Ø	MR
RUBIN et al., 1987	Intraren.Hämatom	4	50	Ø	800-2400	2100	18-24	CT
BAUMGARTNER et al., 1986	Subk.Flüssigkeit	26	34	39	550-3000	Ø	Ø	MR
KAUDE et al., 1985	Subk.Flüssigkeit	29	33	41	800-2400	1800	Ø	MR
RUBIN et al., 1986	Subk.Flüssigkeit	6	50	Ø	800-2400	2100	18-24	CT
DRACH et al., 1986	Periren.BI./Ödeme	0,2	2112	2501	400-2000	Ø	Ø	Ø
GROTE et al., 1986	Periren.BI./Ödeme	88	42	Ø	Ø	1288	Ø	CT
KAUDE et al., 1985	Periren.BI./Ödeme	32	38	41	800-2400	1800	Ø	MR
GROTE et al., 1986	Verdick.Fasc.ren.	88	42	Ø	Ø	1288	Ø	CT
RUBIN et al., 1987	Verdick.Fasc.ren.	70	50	Ø	800-2400	2100	18-24	CT
DRACH et al., 1986	Lungenveränderung	1,2	2477	Ø	Ø	Ø	Ø	RÖ
AI KARAWI et al., 1987	Megan-Dermarostion	80	40	Ø	350-2100	Ø	18-20	Endoskopie
LINGEMAN et al., 1986	Pankreatitis	0,1	982	1416	300-2200	1270	18-24	Enzyme

Abkürzungen:	Pot.zahl	N.	Ø	Röntgen
Behand.	= Patientenanzahl	subk.	= subkapsulär	MR
Exp./Behand.	= Behandlungen	ren.	= renal	CT
dur.Exp.	= Expositionen/Behandlung	Bl.	= Blutung	US
Unters.Meth.	= durchschnittliche Exposition			
Verdick.Fasc.ren	= Untersuchungsmethode			
	= Verdickung Fascia renalis			

mit bereits bestehendem Hochdruck wesentlich häufiger Nierenblutungen (KNAPP/KULP, 1987; Tab.2)

Gallensteinlithotripsie

In den wenigen Berichten, die über die Behandlung von Gallensteinen vorliegen, wird nur bei der Beschallung des Ductus choledochus das Auftreten einer Hämaturie beschrieben. Dies erklärt sich dadurch, daß bei Rückenlage des Patienten, wie es die ESWL bei Choledochussteinen erfordert, die Niere im Stoßwellenkonus liegt. Computertomographische Untersuchungen, Röntgenaufnahmen des Thorax und Blutuntersuchungen (Aminotransferasen, Alkalische Phosphatase, Bilirubin) gaben keinen Hinweis auf mögliche Organschäden (SAUERBRUCH et al., 1985).

3. MATERIAL UND METHODE

3.1. Untersuchungstiere

Als Untersuchungstiere dienten 40 Beagels, beiderlei Geschlechts, mit einem Gewicht von 9 bis 16 kg (durchschnittlich 11,8 kg) und ein halothangetestetes 25 kg schweres Schwein. Die Tiere wurden jeweils vom gleichen Züchter bezogen, standen unter ständiger tierärztlicher Kontrolle und wurden unter standardisierten Bedingungen gehalten.

3. 2. Versuchsanordnung

A. Beschallung der Gallenblase des Hundes

Gallensteine lassen sich mit Stoßwellen desintegrieren und ihre chemische Litholyse wird durch eine vorangehende Beschallung beschleunigt (BRENDDEL, 1984a; NEUBRAND et al., 1986). Um die Wirkung der Stoßwelle auf die Gallenblase selbst zu untersuchen, wurde dieses Hohlorgan von 24 steinfreien Hunden beschallt.

a. Beschallung der Gallenblase mit unterschiedlichem Ellipsoid, unterschiedlicher Ladespannung und Frequenz

In dieser Versuchsgruppe (A1) sollte zunächst abgeklärt werden, ob und wenn ja, welchen Einfluß die Ladespannung, das Ellipsoid und die Frequenz der Stoßwelle auf die Struktur der Gallenblase nehmen. Diese drei Faktoren sind von klinischer Relevanz, insbesondere kommt der Frequenz eine hervorragende Bedeutung zu. Durch den Einsatz der Stoßwelle in einer Frequenz von 100 Hertz, sog. Bursts, könnte die Behandlung wesentlich beschleunigt werden.

Der Gallenblasenhals von 12 Hunden (Nr.1-12) wurde mit 1500 Expositionen beschallt, dabei wurden je 6 Hunde mit dem Lithotripter GM II (Hunde Nr. 1-6) und dem Lithotripter HM II (Hunde Nr.7-12) der Firma Dornier-System behandelt. Im Unterschied zu Modell HM II nähert sich das Achsenverhältnis des Lithotripters GM II mehr an 1 an, so daß eine größere Fokussierungsgenauigkeit bzw. bei gleicher Spannung ein höherer Spitzendruck erreicht wird. Die Kondensatorladung des GM II betrug zum einen 20 KV (Hunde Nr.1-3) und zum anderen 15 KV (Hunde Nr.4-6). Damit wurde bei der Beschallung der Hunde Nr.1-3 ein maximaler Druck von 120 MPa und bei der Exposition der Hunde Nr.4-6 ein Druck von 80 MPa erzeugt.

Mit dem Lithotripter HM II wurde mit einer konstanten Ladespannung von 20 KV gearbeitet, der Spitzendruck lag bei 80 MPa. Bei der Beschallung der Hunde Nr.10-12 wurde die Stoßwelle nicht wie bei den übrigen Tieren manuell und in einer Frequenz von 1-3/sec, durchschnittlich 2/sec, ausgelöst, sondern in einer Frequenz von 100 Hertz getriggert.

b. Beschallung der Gallenblase mit unterschiedlicher Frequenz bei gleichem Ellipsoid

Da die Beschallung in Bursts für die Klinik von großer praktischer Bedeutung ist, sollte in diesem Versuch (A2) an einer größeren Tierzahl der Einfluß der Frequenz auf die Strukturveränderungen an der Gallenblase untersucht werden. Der Gallenblasenhals von 12 Hunden (Nr.13-24) wurde mit 1500 Expositionen mit dem Lithotripter GM II beschallt. Bei 6 Hunden, den Tieren Nr.13-18, wurde die Stoßwelle in einer Frequenz von 1 Hertz und bei den 6 Hunden Nr.19-24 in einer Frequenz von 100 Hertz angewandt. Frequenzschwankungen wurden durch das Auslösen der Stoßwelle über einen Triggerimpuls vermieden.

B. Beschallung der Leber eines Schweines

Die Beschallung der Gallenblase des Hundes führte zu erkennbaren strukturellen Veränderungen der Leber. Die Leber des Schweines zeichnet sich im Vergleich zur Hundeleber durch ihr ausgeprägtes interlobuläres Bindegewebe aus. Dadurch ist die Organarchitektur lichtmikroskopisch bei dieser Tierart leichter zu erfassen, die Lokalisationen möglicher struktureller Veränderungen lassen sich leichter zuordnen. Aus diesem Grunde wurde 1 Schwein mit in die Versuchsreihe aufgenommen.

Mit dem Lithotripter GM II wurde der rechte Leberlappen des Schweines mit 1500 Expositionen in einer Frequenz von 3 Hertz beschallt. Die Stoßwelle wurde manuell ausgelöst.

C. Beschallung der Niere des Hundes

a. Beschallung der Niere mit unterschiedlicher Frequenz

In dieser Versuchsreihe (C1) sollte die Auswirkung einer unterschiedlichen Stoßwellenfrequenz auf die Struktur der Niere untersucht werden. Von 12 Hunden (Nr.25-36) wurde das Nierenbecken der rechten Niere mit dem Lithotripter HM II beschallt. Bei je 6 Hunden wurde die Stoßwelle in einer Frequenz von 1 Hertz (Nr.25-30) bzw. 100 Hertz (Nr.31-36) ausgelöst. Die Ladespannung betrug 20 kV, die Kondensatorkapazität 40 nF und der Spitzen- druck lag bei 60-80 MPa. Die Nierenbecken wurden einer Stoßwellen- belastung von 3000 Expositionen ausgesetzt. Diese hohe Expositionszahl wurde durch die niedrige Kondensatorkapazität und durch die in den Kliniken zur Anwendung kommenden Gesamtexpositionen gefordert.

b. Beschallung der Niere zur Langzeitstudie

In diesem Versuch (C2) sollten in einer Langzeitstudie mögliche Regenerationsvorgänge an der Niere erfaßt werden. Die Versuchsbedingungen wurden so gewählt, daß sie zu früheren Ergebnissen von Kurzzeitstudien in bezug

gesetzt werden konnten. Entscheidend war in diesem Versuch der späte Zeitpunkt der Probenentnahme (siehe 3.4.).

Bei 4 Hunden wurde das rechte Nierenbecken mit dem Lithotripter HM II mit 1500 Expositionen beschallt. Bei einer Ladespannung von 20 KV, einer Kondensatorkapazität von 90 nF, betrug der maximale Druck 80 MPa.

Zusammenfassende Darstellung der einzelnen Versuchsanordnungen:

A1: Beschallung der Gallenblase mit unterschiedlichem Ellipsoid, Unterschiedlicher Ladespannung und Frequenz:

Hunde Nr.	1,2,3	4,5,6	7,8,9	10,11,12
Lithotripter-Typ	GM II	GM II	HM II	HM II
Ladespannung/KV	20	15	20	20
Expositionen/Anzahl	1500	1500	1500	1500
Frequenz/sec	2	2	2	100
Auslösungsmodus	manuell	manuell	manuell	getriggert
Spitzendruck/MPa	120	80	80	80
Kondensatorkapazität/nF	90	90	90	90

A2: Beschallung der Gallenblase mit unterschiedlicher Frequenz bei gleichem Ellipsoid:

Hunde Nr.	13,14,15,16,17,18	19,20,21,22,23,24
Lithotripter-Typ	GM II	GM II
Ladespannung/KV	15	15
Expositionen/Anzahl	1500	1500
Frequenz/sec	1	100
Auslösungsmodus	getriggert	getriggert
Spitzendruck/MPa	80	80
Kondensatorkapazität/nF	40	40

B: Beschallung der Leber eines Schweines

Lithotripter-Typ	GM II
Ladespannung/KV	20
Expositionen/Anzahl	1500
Frequenz/sec	3
Auslösungsmodus	manuell
Spitzendruck/MPa	120
Kondensatorkapazität/nF	90

C1: Beschallung der Niere mit unterschiedlicher Frequenz

Hunde Nr.	25,26,27,28,29,30	31,32,33,34,35,36
Lithotripter-Typ	HM II	HM II
Ladespannung/KV	20	20
Expositionen/Anzahl	3000	3000
Frequenz/sec	1	100
Auslösungsmodus	getriggert	getriggert
Spitzendruck/MPa	60-80	60-80
Kondensatorkapazität/nF	40	40

C2: Beschallung der Niere zur Langzeitstudie

Hunde Nr.	37,38,39,40
Lithotripter-Typ	HM II
Ladespannung/KV	20
Expositionen/Anzahl	1500
Frequenz/sec	2
Auslösungsmodus	manuell
Spitzendruck/MPa	80
Kondensatorkapazität/nF	90

Bei allen Versuchen standen nicht beschallte Organe der jeweils gleichen Tierspezies als Kontrolle zur Verfügung.

3.3. Versuchsablauf

a. Narkose

Die an den Versuchstieren durchgeführte Narkose, diente nicht nur der Schmerz- und Bewußtseinsausschaltung, sondern auch der sicheren und ruhigen Lagerung der Tiere. Letztere bildete eine der Grundvoraussetzungen für eine genaue Organfokussierung.

Den Hunden wurde Nembutal^R, ein Pentobarbiturat, in einer Dosierung von 1ml/2,5 kg über die Vena cephalica injiziert. Erwies sich eine Nachdosierung als notwendig, so erfolgte sie wirkungsabhängig.

Bei dem Schwein wurde die Narkose über eine intramuskuläre Injektion von Atropin (0,5 mg/Tier), Ketamin (8 mg/kg) und Flunitrazepam (0,01 ml/kg) eingeleitet. Anschließend wurde das Schwein intubiert und die Narkose mit Halothan (0,4-0,9 %), Lachgas und L-Methadon (7,5-12,5 mg/h) fortgesetzt.

b. Röntgenologische Darstellung der ausgewählten Organe

Die Darstellung der Gallenblase erfolgte durch eine Infusionscholecystographie mit Jodoxaminsäure (Endomirabil^R, 100 ml/Tier). An der Niere wurde die röntgenologische Darstellung des Nierenbeckens durch eine Infusionsurographie mit 30 %-igem Megluminamidotrizoat (Urovist^R, 150-300 ml/Tier) erreicht.

c. Durchführung der Beschallung

An den nüchternen, narkotisierten, im Bereich der Eintrittsstelle der Stoßwelle großflächig geschorenen und rasierten Tieren wurden die notwendigen Maßnahmen zur röntgenologischen Darstellung des zu beschallenden Organs getroffen (siehe oben). Die so vorbereiteten Tiere wurden im weiteren in geeigneter Lage auf einer eigens für sie konstruierten "Liege"

fixiert. Dies entsprach bei allen Tieren einer Brustlage, bei Gruppe A und B mit nach kaudal gestreckten, bei Gruppe C mit linksseitiger Lagerung der Hinterextremitäten. Bei letzterer sollte diese Position der Stoßwelle den direkten Eintritt über die Bauchwand in die rechte Niere ermöglichen, ohne vorher den Darm zu durchlaufen. Es folgte die Einstellung der zu beschallenden Organzone unter Röntgenkontrolle in den zweiten Brennpunkt F_2 . Anschließend wurde das Organ der Stoßwellenexposition ausgesetzt. Die Entladung erfolgte EKG-unabhängig, durch manuelle Auslösung oder durch einen Triggerimpuls (siehe 3.2.). Zwischen den Entladungen wurden Röntgenkontrollen zur Überprüfung der Organlage durchgeführt. Dies erwies sich als notwendig, da es während der Beschallung zu minimalen Bewegungen der Tiere, trotz Fixierung, kam. Diese Lageabweichungen bewegten sich im Millimeterbereich bis hin zu einem Zentimeter.

Nach Versuchsende wurden die Tiere bis zu Beginn der Aufwachphase beobachtet und anschließend enttubiert.

3.4. Probenentnahme und Präparationsverfahren

a. Zeitpunkt der Probenentnahme

Die Probenentnahme wurde am narkotisierten Tier, das anschließend mit KCl eingeschläfert wurde, vorgenommen. Sie erfolgte in den Gruppen A1, A2 und C1 24-30 Stunden nach der Beschallung. Bei der Gruppe B wurden die Proben unmittelbar nach Abschluß der Stoßwellenbelastung gewonnen. In der Gruppe C2 war der Zeitpunkt der Probengewinnung 5 Monate später.

b. Methode der Probengewinnung

Das Abdomen bzw. der Thorax wurden chirurgisch eröffnet und makroskopisch auf Schädigung durch Stoßwellen untersucht. Direkt beschallte Organe (Gallenblase, Leber, Niere) wurden in toto entnommen. Gleichzeitig wurden von den Hunden der Gruppe A1, mit bereits makroskopisch sichtbaren Strukturschäden Proben weiterer Organe gewonnen. Entnommen wurde außerdem bei allen Tieren dieser Gruppe, unabhängig von makroskopischen Läsionen, das Pankreas. Bei der Gruppe A2 wurde außer der Gallenblase auch die Leber entnommen.

Bei der Gruppe A1 und B wurde ausschließlich die Immersionsfixation angewandt. Die Organproben wurden direkt nach der Entnahme in Bouin'scher Lösung eingelegt. Im Gegensatz dazu wurde bei der Gruppe A2, auf Grund der aus der Gruppe A1 gewonnen Erfahrung, auch die Leber in situ perfundiert. Die Vena portae wurde katheterisiert, die Leber zunächst mit 3 l Ringer-Lactat gespült und anschließend zur Fixierung mit 2,5 l einer 2 %igen, gepufferten Glutaraldehydlösung (370 mOsmol) perfundiert. Der Perfusionsdruck lag bei 40 mm Wassersäule.

In der Gruppe C wurden zur Verringerung der präparatorischen Fixationschäden die Nieren sämtlicher Tiere in situ über die katheterisierte A. renalis perfundiert. Als Fixationslösung diente eine 2%ige Glutaraldehydlösung in Na-Cacodylatpuffer (pH 7,2; Raumtemperatur).

c. Histologische Präparationsverfahren

Die in Bouin'scher Lösung (750 ml Pikrinsäure, 250 ml Formalin 35 %, 50 ml Eisessig) fixierten Organproben wurden 24 h später mit Waschlösung (0,15 M Na-Cacodylatpuffer mit Saccharosezusatz) gewaschen und in dieser bis zur histologischen Aufarbeitung aufbewahrt.

In der Gruppe A wurden für die Lichtmikroskopische Untersuchung aus der im

Ganzen fixierten Gallenblase entsprechende Gewebsstücke aus den makroskopisch am stärksten betroffenen Infundibulum- und Korpusbereich geschnitten. Die aus der Gruppe A1 stammenden Proben der mitbetroffenen Organe bzw. das Pankreas, wurden auf eine geeignete Größe zurechtgeschnitten. Die in situ perfundierte Leber der Gruppen A2 wurde nach ihrer Entnahme in standartisierter Weise zur Ausfixierung gelagert und dann in 2 mm dicke segmentale Scheiben geschnitten. Die Leberscheiben wurden weitere 24 Stunden in die gepufferte Glutaraldehydlösung (s.o.) und anschließend in Waschlösung eingelegt. Aus diesen Leberscheiben wurden bei jedem Tier Proben aus der *Facia diaphragmatica* und der *Facia visceralis* gewonnen. Dabei bestimmten makroskopisch sichtbar geschädigte Gewebtareale den Ort der Probenentnahme.

In der Gruppe B wurden Proben direkt aus makroskopisch sichtbar geschädigten Leberbereichen gewonnen.

In der Gruppe C wurden die rechten Nieren nach ihrer Entnahme gleichmäßig in 2 mm dicke segmentale Scheiben geschnitten. Je eine Nierenscheibe aus drei definierten Nierenabschnitten, dem oberen Nierenpol, der mittleren Nierenzone und dem unteren Nierenpol (Abb. 8a) wurde 72 Stunden in 6 %iger Glutaraldehydlösung bei 4° C fixiert und nachfolgend 2 mal je 24 Stunden in Waschlösung gewaschen. Aus den so fixierten Nierenscheiben wurde jeweils eine flächenhafte, keilförmige Gewebprobe für die histologische Untersuchung entnommen. Die Keilbasis schloß die Nierenkapsel und die Keilspitze die Nierenpapille mit ein (Abb. 8b).

Die Entwässerung erfolgte bei allen Organproben durch eine aufsteigende Alkoholreihe, die Einbettung wurde in Parablast vorgenommen. Die histologischen Schnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin (H.E.), die Gallenblase, die Lebern und die Nieren außerdem mit der Trichromfärbung nach MASSON und GOLDNER gefärbt.

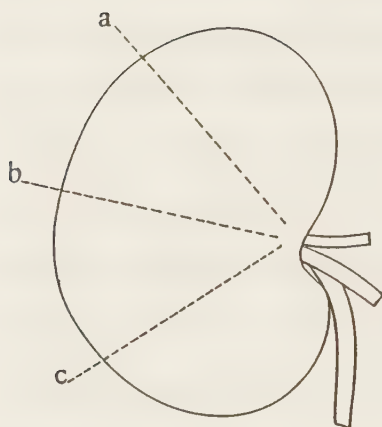


Abb. 8a

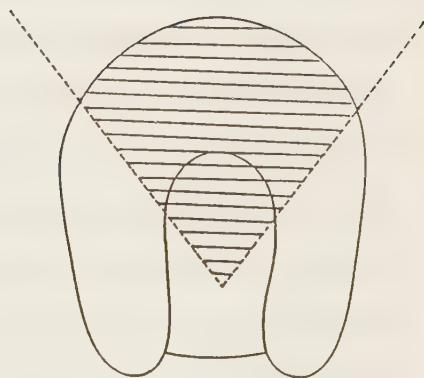


Abb. 8b

Abb. 8: Probenentnahme an der Niere für die Histologie

8a: Nierenscheiben aus dem cranialen Nierenpol (a), der mittleren Nierenzone (b) und dem unteren Nierenpol (c).

8b: Keilförmige Gewebstück aus den Nierenscheiben a-c.

3.5. Versuchsauswertung

a. Makroskopisch-anatomisch

Die makroskopisch-anatomische Beurteilung der direkt beschallten Organe und der Organe im Bereich des Stoßwellenkonus erfolgte bei der Probenentnahme und beschränkte sich auf eine reine Adspektion, auf die einfache Vermessung von fokalen Gewebsveränderungen und auf das Wiegen der Nieren der Gruppe C.

b. Mikroskopisch-anatomisch

Bei der mikroskopisch-anatomischen Untersuchung der Gewebeproben stand die Frage nach der Qualität der Veränderungen im Vordergrund. Es wurden sämtliche Strukturveränderungen im Vergleich zu den Kontrollorganen erfaßt und beschrieben, die sich eindeutig auf eine Stoßwellenbelastung zurückführen ließen. Das Ausmaß der Veränderungen der einzelnen Strukturelemente wurde mit einer Werteskala von 0=nicht verändert, += gering, ++=mäßig, +++= stark, ++++= sehr stark, beurteilt. Das Ausmaß der Gesamtveränderungen eines Organs, das sich aus der Summe der veränderten Strukturelemente ergab, wurde graduell von 0-IV eingeteilt, mit den Graden 0= unverändert, I=gering, II=mäßig, III=stark, IV=sehr stark.

4. BEFUNDE

4.1. Makroskopisch-anatomische Untersuchungen

4.1.1. Veränderungen an der direkt beschallten Gallenblase beim Hund

a. Beschallung mit unterschiedlichem Ellipsoid, unterschiedlicher Ladespannung und Frequenz (Gruppe A1)

Makroskopisch zeigten alle Gallenblasen der 12 Hunde dieser untersuchten Gruppe Veränderungen, die besonders stark an der Eintrittsstelle der Stoßwelle (Infundibulum, proximaler Korpus) ausgeprägt waren.

Eine umschriebene Zerstörung der Tunica mucosa kennzeichnete häufig diesen Bereich. Die Schleimhautläsionen waren von punktförmiger bis länglich-ovaler Form, von dunkelroter, schwarzer Farbe, konnten kraterförmig in die Tiefe reichen und von einer Randwallbildung begrenzt sein. Gelegentlich waren sie von diffusen Schleimhautblutungen umgeben. Sie besaßen einen maximalen Durchmesser von 15 mm. Erschien die Schleimhautoberfläche unverletzt, so fanden sich im Infundibulum-Korpusbereich, teilweise auch in der gesamten Gallenblase, multiple, schwarzrötliche, fleckige, meist scharf begrenzte Schleimhautverfärbungen. Immer war die Gallenblasenwand im Bereich starker Schleimhautveränderungen verdickt.

War die Gallenblasenoberfläche bei einigen Tieren in toto blutig, so beschränkten sich die Serosa- und Subserosablutungen bei anderen Hunden auf das Infundibulum und den Korpus der Vesicae felleae. Ein Zusammenhang zwischen der Flächenausdehnung dieser Blutung und dem Schädigungsgrad der T. mucosa bestand nicht. Die Gallenflüssigkeit geschädigter Gallenblasen war getrübt, von klumpiger Beschaffenheit und enthielt Blutkoagula. Letztere lagen einzeln als große Blutkoagula oder als kleine, in geringer bis großer Anzahl vor.

Die Schädigung der Gallenblase war am stärksten bei den Hunden ausgeprägt, die mit einem Spitzendruck von 120 MPa beschallt wurden. Bei den übrigen Tieren bestand kein quantitativer Unterschied in den makroskopisch sichtbaren Organveränderungen. Zu bemerken ist, daß bei einem einzigen Tier nur eine fokale Wandverdickung festzustellen war (Tab.3).

Tab.3: Zusammenfassende Darstellung der makroskopischen Befunde an der Gallenblase (Gruppe A1). x=verändert, Ø=unverändert

Hunde Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Schleimhaut:												
Erosion Größe/mm	10	5	2	10	0	0	0	0	3	15	0	0
Verfärbung	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	x	x	x	Ø	Ø	x	x
Galle: Koagel												
einzelne	x	x	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	x	x	Ø
mehrere	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	x	Ø	x	Ø	Ø	Ø
viele	Ø	Ø	x	x	Ø	x	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Wandblutung												
Infundibulum	x	x	x	x	Ø	x	x	x	x	x	x	x
Korpus	x	x	x	x	Ø	x	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Fundus	x	Ø	Ø	x	Ø	x	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Wandverdickung	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

b. Beschallung mit unterschiedlicher Frequenz bei gleichem Ellipsoid

Gruppe A2: Alle Gallenblasen der 12 Hunde dieser Gruppe zeigten qualitativ die gleichen Veränderungen. Im Infundibulum-Korpusbereich fanden sich fokale Schleimhautverletzungen oder feste, nicht abspülbare Blutauflagerungen, die eine Beurteilung der darunterliegenden Schleimhaut nicht zuließen. Die ulkusartigen Schleimhautzerstörungen erreichten eine maximale Größe von 10x25 mm; es wurden bis zu 5 von ihnen in einer Gallenblase

gefunden. Nur bei einem Hund beschränkten sich die Schleimhautveränderungen auf drei scharf begrenzte schwarze Schleimhautflecken.

Alle Hunde zeigten eine diffuse, dunkelrot-braune bis schwärzliche Verfärbung der Mukosa, die besonders gut um die ulzerösen Veränderungen zu sehen waren, und in der Aufsicht eine geringere Flächenausdehnung als in der Durchsicht vor einer Lichtquelle erkennen ließen. Bei keinem der Hunde erstreckten sie sich bis in den Fundus. Ein gradueller Zusammenhang zwischen den umschriebenen Schleimhautläsionen und den Verfärbungen konnte nicht festgestellt werden. Bei allen Tieren, die feste Blutauflagerungen oder fokale Schleimhautverluste zeigten befanden sich Blutkoagel im Lumen. Das größte Koagel maß 5x10 mm. Bei einigen dieser Tiere war die Gallenflüssigkeit außerdem von schwarzer Farbe und eingedickt. Die Gallenblasenoberfläche war immer hämorrhagisch, gelegentlich blieb der Fundus ausgespart. Die Gallenblasenwand war im Bereich starker Mucosaveränderungen meist verdickt.

Wesentliche quantitative Unterschiede in den Strukturveränderungen der mit einer Frequenz von 1 Hertz (Hunde Nr. 13-18) bzw. 100 Hertz (Hunde Nr. 19-24) beschallten Gallenblasen bestanden nicht (Tab.4). Die Gallenblasen der 1-Hertz-Beschallung besaßen zwar größere, dafür aber zahlenmäßig geringere fokale Schleimhautläsionen im Vergleich zu den Gallenblasen der 100-Hertz-Beschallung. Die Serosa- und Subserosablutungen und auch die diffusen Blutungen der T. mucosa waren bei den Gallenblasen der Burst-Beschallung von größerer Flächenausdehnung.

Tab.: Zusammenfassende Darstellung der makroskopischen Befunde an der Gallenblase (Gruppe A2)

x=verändert Ø=unverändert, ?=fraglich

Hunde - Nr.	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Wandblutung/ Infundibulum	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Wandblutung/ Korpus	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Wandblutung/ Fundus	Ø	Ø	x	Ø	Ø	x	Ø	x	Ø	Ø	Ø	x
Wandblutung/ %	50	50	80	50	80	80	70	100	50	80	80	100
Wandverdickungen/ Anzahl	Ø	1	1	2	1	1	1	4	1	1	Ø	Ø
Wandverdickung/ mm2	Ø	20x30	20x25	15x20 15x25	15x25	15x20	10x10	2:20x10 2:10x10	20x30	5x5	Ø	Ø
Mucosaverlust/ Anzahl	Ø	1	?	?	1	1	?	3	?	?	2	1
Mucosaverlust/ mm2	Ø	15x10	?	?	10x25	10x10	?	4x8,4x9 2x4	?	?	2x2, 4x7	1x1
Blutauflagerungen/ Anzahl	Ø	Ø	1	2	Ø	Ø	1	Ø	1	5	Ø	Ø
Blutauflagerung/ mm2	Ø	Ø	4x12	4x5, 5x10	Ø	Ø	6x10	Ø	8x12	3x5,2x8,3x 7,5x7,8x5	Ø	Ø
Submucosa Blutung/Grad	++	+	+	+	+++	++	+++	++	++	+++	++	+++
Koagel/ Lumen	Ø	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	Ø
eingedickte Galle	Ø	x	Ø	x	Ø	x	Ø	x	Ø	x	x	Ø

4.1.2. Veränderungen an der Leber bei der Gallenblasenbeschallung beim Hund

Auch an der Leber traten im Bereich des Stoßwellenkonus Gewebesveränderungen auf (Abb.9a, b).

a. Beschallung mit unterschiedlichem Ellipsoid, unterschiedlicher Ladespannung und Frequenz (Gruppe A1)

Fokale Gewebsläsionen, Blutungen und Adhäsionen wurden an der Leber im Bereich des Druckfeldes gefunden. Am stärksten waren die Strukturveränderungen an der Eintrittsstelle der Stoßwelle ausgeprägt. Bei über 50 % der Hunde fand sich an dieser Stelle auf der Facies diaphragmatica ein umschriebener Kapseldefekt mit einer kraterförmigen Zerstörung des darunterliegenden Lebergewebes. Die Gewebsläsion besaß einen Durchmesser bis zu 5 cm. Dieser Bereich war außerdem durch hämatomartige Blutungen gekennzeichnet. Ihre Anzahl lag meist über 20, sie besaßen eine Größe von 2x2 mm bis 3x8 mm. Außerdem wurden großflächige Verklebungen zwischen den beiden die Gallenblase überdeckenden Leberlappen, fokale Adhäsionen des Lobus dexter medialis mit dem Peritoneum und/oder der Gallenblase beobachtet. Bei zwei Hunden fanden sich zwischen Leberlappen und Gallenblase haftende Blutkoagula, die eine Größe bis zu 3 cm erreichten.

Neben der Eintrittsstelle waren auch das Gallenblasenbett und die Austrittsstelle der Stoßwelle am Leberhilus durch zahlreiche Blutungen gekennzeichnet. Vereinzelt zeigten sich auch kleinere intrahepatische Hämatome. Außerdem fanden sich an der Austrittsstelle bei einigen Tieren fokale kraterartige Zerstörungen des Lebergewebes, mit einer maximalen Flächenausdehnung von 3x4 cm.

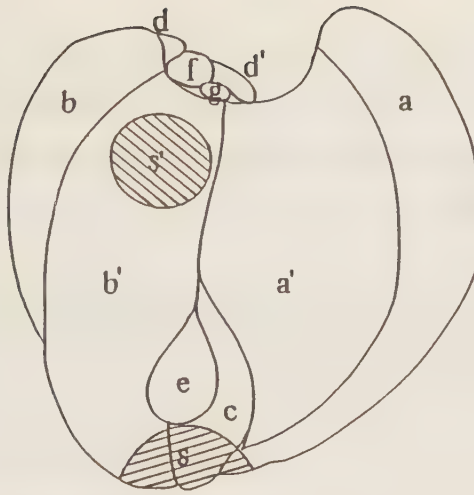


Abb. 9a

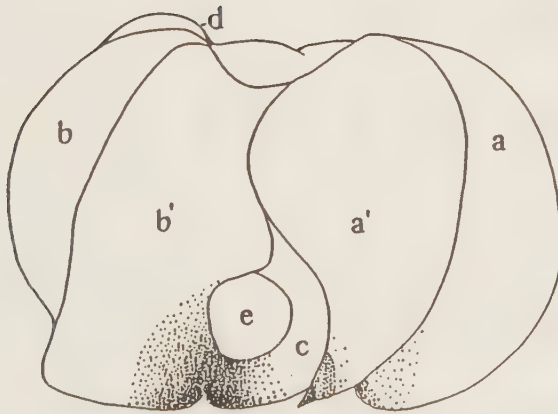


Abb. 9b

Abb. 9: Leber des Hundes, Facies diaphragmatica. Schematische Darstellung
 a: des intrakorporalen Stoßwellenfeldes in der Leber; s Eintritt der Stoßwelle auf der Facies diaphragmatica, s' Austritt der Stoßwelle auf der Facies visceralis (Leber in situ nach NICKEL et al., 1979).

b: der typischen Lokalisation und Häufigkeit der Leberschäden im Bereich der Facies diaphragmatica.

a Lobus sin. lat., a' Lobus sin. med.; b Lobus dext. lat., b' Lobus dext. med.; c Lobus quadratus; d, d' Lobus caudatus, d Proc. caudatus, d' Proc. papillaris; e Vesicae fellae; f V. cava caud., g Stamm der Vv. hepaticae

Bei den, mit einer Frequenz von 100 Hertz beschallten Tieren wurden nur Adhäsionen zwischen dem Lobus dexter medialis und dem Peritoneum festgestellt. Die Leberschädigungen der übrigen Tiere unterschieden sich weder qualitativ noch quantitativ (Tab.5).

Tab.5: Zusammenfassende Darstellung der makroskopischen Befunde an der Leber im Gebiet der Ein- und Austrittsstelle der Stoßwelle (Gruppe A1).
x=verändert, Ø=unverändert.

Hunde Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Eintritt:												
Läsion Größe/mm	50	50	40	30	0	30	0	15	15	0	0	0
Blutungen/Anzahl	1	20	20	15	20	20	8	1	20	0	0	0
größte Blutung/mm	4	5	5	5	7	7	5	8	6	0	0	0
Adhäsion:												
Leber-Leber	Ø	Ø	Ø	Ø	x	x	Ø	x	Ø	Ø	Ø	Ø
Leber-Gallenblase	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	x	Ø	Ø	Ø	Ø
Leber-Peritoneum	Ø	Ø	x	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	x	x	x	x
Austritt:												
Läsion Größe/mm	0	0	0	30	0	40	0	30	0	0	0	0
Blutungen/Anzahl	0	20	20	1	0	10	20	0	20	0	0	0
größte Blutung/mm	0	10	15	8	0	7	10	0	8	0	0	0

b. Beschallung mit unterschiedlicher Frequenz bei gleichem Ellipsoid (Gruppe A2)

An den Lebern dieser Gruppe stellten Blutungen und Thromben die wesentlichen Veränderungen dar. Kapselrisse und fokale Gewebszerstörungen wurden nicht beobachtet.

Die Eintrittsstelle der Stoßwelle war durch subkapsuläre und/oder Parenchymblutungen gekennzeichnet, die eine maximale Flächenausdehnung von 15x40 mm bzw. 20x20 mm erreichten. Gelegentlich fanden sich auch ein paar kleine subkapsuläre Blutblasen. Bei einigen Tieren lag neben einer Fibrinausschwitzung eine fokale Adhäsion zwischen den beiden vor der Gallenblase gelegenen Leberlappen, dem L. dexter medialis und den L. quadratus, vor (Tab. 6).

Auch im Hilusbereich, der Austrittsstelle der Stoßwelle, fanden sich subkapsuläre und Parenchymblutungen, doch von geringerer Zahl und Flächenausdehnung als im Vergleich zur Eintrittsstelle. Nur bei einem Tier war ein Hämatom (5x30 mm) zu finden, das sich an der perfundierten Leber als ein rötlich-schwärzlicher Hohlraum darstellte. Eine prall gefüllte subkapsuläre Blutblase von 20x25 mm Größe auf der Facies visceralis des Lobus medius dexter stellte den auffälligsten Befund dar. Diese Blase kollabierte nach der Perfusion der Leber und zeigte eine deutliche Kompression des darunterliegenden Lebergewebes.

Die in 2 mm dicke Scheiben geschnittene Leber ließ in der Tiefe gelegene Parenchymblutungen und Hämatome erkennen. Erstere waren bei allen Tieren auch bei unveränderter Leberoberfläche zu finden, letztere kamen nur vereinzelt vor. Auch hier waren die Veränderungen auf den im Stoßwellenkonus liegenden Leberbereich beschränkt.

In den Organscheiben der vor der Gallenblase gelegenen Leberlappen wurden bis zu 20 fokale Parenchymblutungen gesehen, die eine maximale Größe von 2x3 mm erreichten. Die subkapsulären Blutungen erstreckten sich bis in 5

mm Tiefe. Hämatome wurden nur selten gefunden; das größte maß 4x7 mm. Auch in den Organscheiben der hinter der Gallenblase gelegenen Leberlappen wurden zahlreiche Parenchymblutungen (bis zu 38) mit einer maximalen Größe von 2x5 mm gesehen. Bei einer Leber wurde ein Hämatom von 3x4 mm gefunden.

Neben den subkapsulären und Parenchymblutungen fielen starke perivenöse Blutungen auf, die bevorzugt um größere Venen lokalisiert waren. Die Venenwände waren im Bereich perivaskulärer Blutungen meist unverändert, gelegentlich waren sie jedoch fokal dunkelrot-schwarz verfärbt (Abb. 10).

In den Venen selbst wurden häufig festhaftende, durch die Perfusion nicht ausspülbare Venenthromben gefunden (Abb. 11). Sie waren sowohl in den kleineren und größeren Lebervenen, als auch in den großen Venen des Leberhilus zu finden. Bei einigen Lebern war das perivaskuläre Bindegewebe der Hilusgefäße auffällig blutig.

Im Auftreten von Venenthromben und im Ausmaß der perivaskulären Blutungen bestand ein deutlicher Unterschied zwischen den mit unterschiedlicher Frequenz beschallten Hunden. Venenthromben waren bei allen Tieren (100 %) der 100-Hertz-Beschallung zu finden, jedoch nur bei 50 % der Hunde der 1-Hertz-Beschallung (Tab. 11). Starke perivaskuläre Blutungen um zahlreiche Venen bei allen "Burst-Lebern" standen schwächere Blutungen um weniger Venen bei 4 der 6 "1-Hertz-Lebern" gegenüber.

Dagegen wurden Hämatome bevorzugt und subkapsuläre Blutblasen nur in den Lebern der niedrigen Frequenz-Gruppe gefunden (Tab. 10). Die subkapsulären und Parenchymblutungen verhielten sich in ihrem Verteilungsmuster, ihrem zahlenmäßigen Auftreten und in ihrer Größe bei allen Tieren gleichartig (Tab. 7, 8, 9).

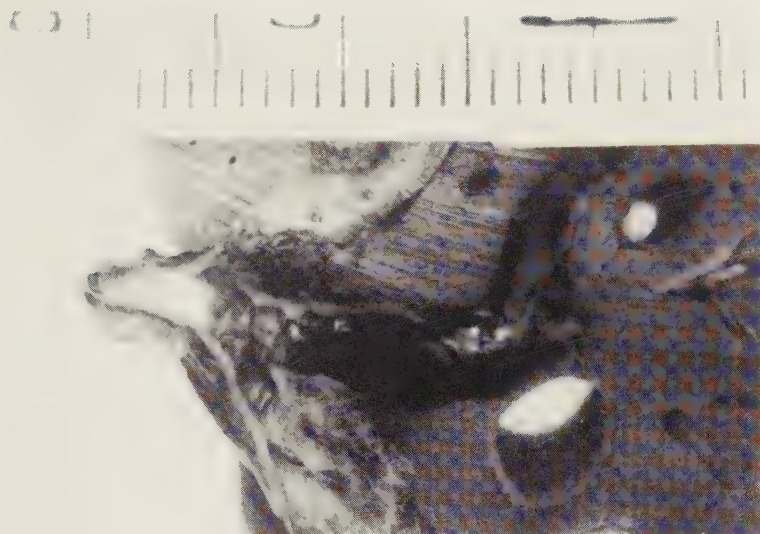


Abb. 10: Perivaskuläre Blutung um große Lebervene im Hilusgebiet einer perfundierten Leber 24-30 h nach Beschallung



Abb. 11: Thrombus in Lebervene einer perfundierten Leber eines Hundes 24-30 h nach Beschallung

Tab. 6: Zusammenfassende Darstellung der makroskopischen Befunde an der Leber im Gebiet des Stoßwelleneintrittes (Gruppe A2). x=verändert, Ø=unverändert

	1 Hertz						100 Hertz					
Hunde Nr.	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Fibrin	Ø	x	x	Ø	x	Ø	Ø	Ø	Ø	x	x	x
Adhäsion der Leberlappen	Ø	Ø	x	Ø	Ø	Ø	x	Ø	Ø	x	Ø	x
Blutblasen	Ø	x	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Blutung	Ø	x	x	x	x	x	Ø	x	x	x	x	x

Tab. 7: Subkapsuläre Blutungen an der Leber im Gebiet der Eintritts-/Austrittsstelle der Stoßwelle. Die Anzahl der Blutungen und die jeweils größte Blutung sind mit ihrem Breiten- und Längendurchmesser angegeben (Gruppe A2)

1 Hertz			100 Hertz		
Hunde Nr.	Anzahl	größte Blutung/mm	Hunde Nr.	Anzahl	größte Blutung/mm
13	0/0	0/0	19	0/0	0/0
14	3/0	3x9/0	20	0/0	0/0
15	0/0	0/0	21	2/1	10x10/10x13
16	26/2	11x13/4x10	22	2/1	15x20/4x4
17	3/1	10x30/3x7	23	4/0	15x20/0
18	5/1	3x7/6x12	24	3/0	15x40/0

Tab. 8: Parenchymblutungen in der Leber im Gebiet der Eintritts-/Austrittsstelle der Stoßwelle (Gruppe A2). Die Anzahl der Blutungen und die jeweils größte Blutung sind mit ihrem größten Durchmesser angegeben.

1 Hertz			100 Hertz		
Hunde Nr.	Anzahl	größte Blutung/mm	Hunde Nr.	Anzahl	größte Blutung/mm
13	0/0	0/0	19	0/0	0/0
14	0/0	0/0	20	2/1	5x12/4x6
15	1/0	20/20	21	0/0	0/0
16	0/0	0/0	22	0/0	0/0
17	0/0	0/0	23	0/2	0/2x2
18	1/0	18x20/0	24	0/0	0/0

Tab.9: Parenchymblutungen in den Leberscheiben der vor/hinter der Gallenblase gelegenen Leberlappen (Gruppe A2). Die Anzahl der Blutungen und die jeweils größte Blutung mit ihrem Breiten- und Längendurchmesser sind angegeben.

1 Hertz			100 Hertz		
Hunde Nr.	Anzahl	größte Blutung/mm	Hunde Nr.	Anzahl	größte Blutung/mm
13	0/38	0/2x3	19	3/5	2x3/1x2
14	1/14	1x1/2x2	20	2/11	1x1/1x3
15	6/11	2x3/2x4	21	0/19	0/1x4
16	10/3	2x3/2x2	22	8/24	2x3/2x4
17	17/3	1x1/2x3	23	0/10	0/1x2
18	20/13	2x2/2x5	24	12/3	2x3/2x2

Tab.10: Hämatome in der Leber im Gebiet des Stoßwellenfeldes (Gruppe A2). Die Anzahl der Hämatome und ihre Größe sind angegeben.

1 Hertz			100 Hertz		
Hunde Nr.	Anzahl	Größe/mm	Hunde Nr.	Anzahl	Größe/mm
13	0	0	19	0	0
14	0	0	20	0	0
15	1	5x30	21	0	0
16	1	3x4	22	0	0
17	2	4x4,4x7	23	0	0
18	0	0	24	1	3x9

Tab.11: Venenthromben und perivenöse Blutungen (Gruppe A2). Es ist die Anzahl der Venenthrombenen in den gesamten Leberscheiben und die der Leberscheiben mit perivenösen Blutungen angegeben.

	1 Hertz						100 Hertz					
Hunde Nr.	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Venenthromben/Anzahl	1	0	0	3	0	5	14	5	12	18	12	10
Leberscheiben mit perivenösen Blutungen /Anzahl	0	0	6	2	2	4	1	12	1	5	10	11

4.1.3. Veränderungen an weiteren Organen bei der Gallenblasenbeschallung beim Hund

Außer der Gallenblase und der Leber wiesen auch andere Organe, die im Druckfeld der Stoßwelle lagen Veränderungen auf. Zu diesen Organen zählten die Lunge, das Herz, das Zwerchfell, der Magen, der Dünndarm, das Netz, das Pankreas mit seinem peripankreatischen Fettgewebe und die Brust- bzw. Bauchwand an der Eintrittsstelle der Stoßwelle. In einem einzigen Fall lag ein blutiger Ascites von 60 ml vor, dessen Ursprung nicht geklärt werden konnte (Tab.12,13).

Brust-, Bauchwand: Bei einigen Tieren wurden an der Eintrittsstelle der Stoßwelle an der Körperoberfläche petechiale Blutungen und in einem Fall ein 2,5 cm großes Hämatom gesehen.

Tab.12: Zusammenfassende Darstellung der makroskopisch-anatomisch veränderten Organe. (Gruppe A1). x=verändert, Ø=unverändert

Hunde Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Bauch-Brustwand	x	x	Ø	Ø	x	Ø	Ø	Ø	x	Ø	Ø	Ø
Lunge	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Herz	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	x	Ø
Zwerchfell	Ø	Ø	Ø	Ø	x	x	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Magen	Ø	Ø	Ø	x	Ø	Ø	x	x	Ø	x	Ø	Ø
Dünndarm	Ø	x	x	x	Ø	x	Ø	x	Ø	Ø	x	Ø
peripankr.Fettgew.	Ø	Ø	x	x	Ø	x	x	x	Ø	Ø	Ø	x
Pankreas	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	x	Ø	Ø	Ø
Netz	Ø	Ø	Ø	x	Ø	Ø	x	Ø	Ø	Ø	Ø	x

Tab.13: Zusammenfassende Darstellung der makroskopisch-anatomisch veränderten Organe. (Gruppe A2). x=verändert, Ø=unverändert

Hunde Nr.	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Bauch-Brustwand	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Lunge	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Herz	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Zwerchfell	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Magen	Ø	x	Ø	x	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Dünndarm	Ø	Ø	Ø	x	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	x	x
peripankr.Fettgew.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Pankreas	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Netz	Ø	Ø	Ø	Ø	x	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	x	Ø

Lunge: Makroskopisch wiesen alle Tiere Lungenblutungen auf, die auf Grund der Lage des Stoßwellenfeldes (Abb.12a) überwiegend in der rechten Lunge lokalisiert, und am stärksten in den kaudalen Lungenabschnitten ausgeprägt waren (Abb.12b). Die immer scharf begrenzten Blutungen traten nur selten an der Facies costalis auf, dagegen stellten die Facia diaphragmatica des L. accessorius und die Facia diaphragmatica und mediastinalis im Bereich des Margo mediastinalis des L. diaphragmaticus die typischen Lokalisationen der Blutungen dar. Die Pleura war bei allen Tieren glatt und glänzend.

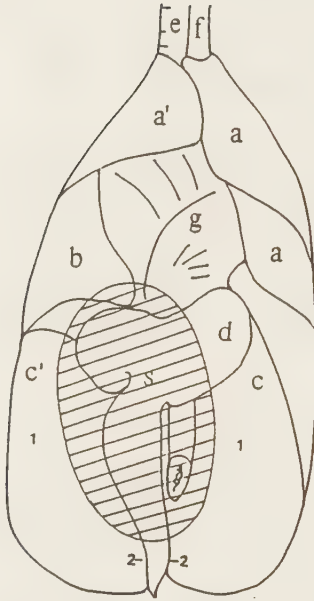


Abb. 12a

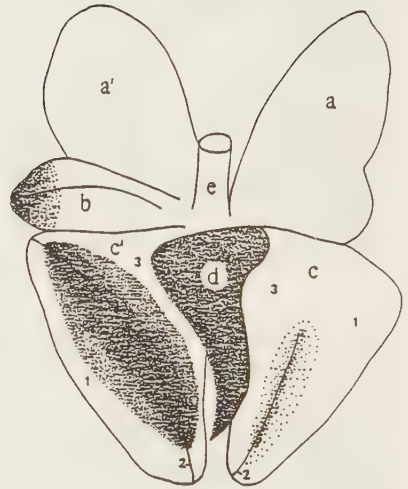


Abb. 12b

Abb. 12: Schematische Darstellung

12a: des intrakorporalen Stoßwellenfeldes (s) im Thorax. (Lunge in situ nach Nickel et al., 1979)

12b: der typischen Lokalisationen und Häufigkeit der Lungenblutungen (zunehmende Punktdichte entspricht einer zunehmenden Häufigkeit)

a, a Lobus cran. sin.; a' Lobus cran. dext.; b Lobus med.; c Lobus caud. sin. und c' Lobus caud. dext. mit 1 Facies diaphragmatica, 2 Margo mediastinalis, 3 Facies mediastinalis; d Lobus accessorius; e Trachea; f Oesophagus; g Herz

Auftreten von Lungenblutungen in den einzelnen Lungenlappen:

L. diaphragmaticus sinister	46 %
L. medius	75 %
L. diaphragmaticus dexter	100 %
L. accessorius	83 %

Herz: In einem Fall wurden auch am Herzen Blutungen gefunden, die an der Herzspitze lokalisiert waren.

Zwerchfell: In einer Häufigkeit von 20 % wurden an der thoraxseitigen Zwerchfellsfläche kleine umschriebene Blutungen gesehen. In einem Fall lagen drei kleine Hämatome vor.

Magen: Veränderungen am Magen traten in 16 % auf; meist fanden sich petechiale isolierte Blutungen am Bandansatz des Lig. gastrocolicum, vereinzelt waren Petechien auch in der Magenschleimhaut zu finden. Seltener wurden fokale Verklebungen des Magens mit der Leber gesehen. In einem einzigen Fall wurde frisches Blut im Magenumen gefunden, dessen Ursprung nicht zu klären war.

Darm: Die in einer Häufigkeit von 50 % auftretenden Veränderungen am Dünndarm bestanden überwiegend aus petechialen bis kleinflächigen Blutungen an der Oberfläche des proximalen Darmabschnittes; diese Blutungen waren meist am Netzanatz lokalisiert. In je einem Fall lagen ein subseröses Hämatom und eine Submucosablutung vor. Außergewöhnlich war die großflächige, dunkelblau-rötliche Verfärbung der äußeren Darmwand bei unveränderter Mukosa bei einem Hund.

Pankreas: Intrapankreatische Blutungen wurden nur in einem einzigen Fall (4 %) beobachtet, dagegen kam es relativ häufig zu Blutungen im peripankreatischen Fettgewebe (16%).

Netz: Die Veränderungen am Netz bestanden in fokalen Blutungen und in Verklebungen mit benachbarten Organen.

4.1.4. Veränderungen an der direkt beschallten Leber beim Schwein

Makroskopisch zeigte die rechte Leberhälfte des Schweines im Bereich des angenommenen hohen Stoßwellendruckfeldes zahlreiche fokale Blutungen und Hämatome. Bei letzteren war im Gegensatz zu den Blutungen kein Organ- gewebe mehr zu erkennen. Bei subkapsulären Hämatomen wurde ein Vorwölben der Kapsel beobachtet, ohne daß es zu Kapselrissen kam. Bei den größeren, intrahepatisch gelegenen Blutungen erschien das unmittelbar benachbarte Gewebe aufgequollen und sulzig. An der vermutlichen Eintrittsstelle der Stoßwelle war die Leberkapsel zerstört, das darunter liegende Lebergewebe kraterartig zerklüftet und im Randbereich zur intakten Kapsel wallartig aufgeworfen. Zwischen den die Gallenblase überdeckenden Leberlappen war es zu Fibrinausschwitzungen gekommen.

4.1.5. Veränderungen an der direkt beschallten Niere beim Hund

a. Beschallung mit unterschiedlicher Frequenz bei gleichem Ellipsoid (Gruppe C1)

Die beschallte rechte Niere wies makroskopisch erkennbare Abweichungen auf. Sie war meist vergrößert und schwerer als die linke (Tab. 14); zwischen den mit einer unterschiedlichen Frequenz beschallten Nieren bestand kein signifikanter Unterschied. Das perirenale Fettgewebe war geschwollen, von sulziger Konsistenz und in den meisten Fällen hämorrhagisch.

Nierenkapsel: Kapselblutungen traten im Bereich der mittleren Nierenzone und des unteren Nierenpoles auf und waren dort überwiegend an der ventralen Nierenfläche lokalisiert. An der äußeren Kapsel waren zahlreiche petechiale und nur vereinzelt großflächige Blutungen zu finden. Die innere Nierenkapsel war bei 75 % der Tiere hämorrhagisch; die Blutungen konnten sich von der

Tab.14: Gewichte der Nierenpaare und die Gewichts differenzen zwischen rechter und linker Niere/g (GruppeC1)

1 Hertz				100 Hertz			
Hunde Nr.	linke N.	rechte N.	Gew.diff.	Hunde Nr.	linke N.	rechte N.	Gew.diff.
25	59,7	69,4	+9,7	31	54,3	54,7	+0,4
26	45,3	42,3	-3,0	32	49,2	55,0	+5,8
27	48,7	48,1	-0,6	33	45,2	49,8	+4,6
28	54,6	53,4	-1,2	34	57,1	56,5	-0,6
29	51,7	57,4	+5,7	35	37,6	42,1	+4,5
30	62,1	64,2	+2,1	36	41,0	42,3	+1,3

mittleren Nierenzone bis zum kaudalen Nierenpol erstrecken. Häufig fanden sich an einer Niere isolierte Blutungen an der ventralen und/oder dorsalen Fläche, doch konnten die Blutungen sich auch von dorsal über lateral nach ventral hinziehen.

Zwischen den unterschiedlich beschallten Nieren bestand kein Unterschied im Auftreten der Kapselblutungen.

Nierenparenchym: Auch das Nierenparenchym wies Blutungen auf, die am stärksten in der mittleren Nierenzone ausgeprägt und überwiegend in der inneren Cortex und im Mark lokalisiert waren. Es ließ sich eine Unterscheidung zwischen diffuser und hämatomartiger Blutung treffen. Bei ersterer war im stumpf erscheinenden Blutungsbereich die Gewebsstruktur noch zu erkennen. Bei letzterer war die Blutungsstelle scharf begrenzt, von speckigem Aussehen und Gewebsstrukturen waren nicht zu differenzieren.

1 Hertz-Beschallung: Zwei der sechs Hunde wiesen keine Parenchymlutungen auf, bei einem Hund beschränkten sie sich auf vereinzelte kleine perivaskuläre Markblutungen. Drei Hunde besaßen deutliche Parenchymlutungen mit einer maximalen Flächenausdehnung von 7x12 mm; bei einem waren nur diffuse Blutungen zu sehen, die beiden anderen besaßen bis zu sechs hämatomartige Blutungen mit einer maximalen Größe von 3x7 mm.

100 Hertz-Beschallung: Alle 6 Hunde besaßen ausgedehnte diffuse Blutungen

100 Hertz-Beschallung: Alle 6 Hunde besaßen ausgedehnte diffuse Blutungen mit einer maximalen Flächenausdehnung von 15x25 mm. Daneben wiesen fünf von ihnen hämatomartige Blutungen auf, die sich vorwiegend in den Arealen starker diffuser Blutungen befanden.

Die mit 100 Hertz beschallten Nieren waren wesentlich stärker geschädigt als die mit 1 Hertz beschallten Nieren (Tab.15,16, 17).

Tab.15: Zusammenfassende Darstellung der makroskopisch-anatomischen Befunde an der rechten Niere (Gruppe C1). x=blutig, Ø=unverändert

Hunde Nr.	1 Hertz						100 Hertz					
	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
äußere Kapsel	x	Ø	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
innere Kapsel	x	Ø	x	Ø	Ø	Ø	x	x	x	x	x	x
Parenchym	x	Ø	x	Ø	x	x	x	x	x	x	x	x

Tab.16: Diffuse Parenchymlutungen (Gruppe C1). Die jeweils größte Blutung ist mit ihrem Breiten- und Längendurchmesser aufgeführt. Außerdem wird die Anzahl der blutigen Nierenscheiben unabhängig von der Blutungsfläche angegeben.

1 Hertz			100 Hertz		
Hunde Nr.	größte Blutung/mm	blutige Nierenscheiben/Anzahl	Hunde Nr.	größte Blutung/mm	blutige Nierenscheiben/Anzahl
25	5x5	7	31	15x20	10
26	0	0	32	10x25	5
27	2x6	2	33	15x25	10
28	0	0	34	15x20	10
29	0	0	35	11x13	3
30	8x12	3	36	10x15	9

Tab.17: Hämatomartige Parenchymblutungen (Gruppe C1). Anzahl und Größe der Blutungen sind aufgeführt.

1 Hertz			100 Hertz		
Hunde Nr.	Anzahl	Größe/mm	Hunde Nr.	Anzahl	Größe/mm
25	6	4x1,4x2,5x2	31	0	0
		5x3,2:7x3	32	7	2:2x3,4:2x2
26	0	0			3x8
27	0	0	33	7	5:3x1,6x1,2x4
28	0	0	34	4	3x1,2:4x1,5x3
29	0	0	35	1	2x1
30	3	2x1,5x2,6x2	36	1	2x1

b. Beschallung der Niere zur Langzeitstudie (Gruppe C2)

Die äußere Nierenkapsel war unauffällig, die innere Nierenkapsel wies bei drei Tieren kleine Narben auf. Am Parenchym waren keine Veränderungen festzustellen (Tab. 18).

Tab.18: Zusammenfassende Darstellung der makroskopisch-anatomischen Befunde an der rechten Niere. (Gruppe C2). Ø=unverändert

Hunde Nr.	37	38	39	40
äußere Kapsel	Ø	Ø	Ø	Ø
innere Kapsel	2 Narben	1 Narbe	3 Narben	Ø
Parenchym	Ø	Ø	Ø	Ø

4.1.6. Veränderungen an weiteren Organen bei der Nierenbeschallung beim Hund

Veränderungen an anderen Organen in Zusammenhang mit einer voraus-
gegangenen Stoßwellenbelastung wurden nur bei den Tieren, die 24-30 Stun-
den nach Beschallung untersucht wurden gefunden (Tab. 19).

Gruppe C1: An der Bauchwand wiesen einige Tiere Blutungen an der Ein-
trittsstelle der Stoßwelle auf. Fokale Blutungen waren auch im Netz,
überwiegend am Darmansatz und an der Darmschleimhaut aufgetreten. Es
waren meist petechiale Blutungen, nur gelegentlich waren sie von flächigem
Charakter; sie erreichten eine maximale Größe von 5x10 mm. Bei einem Hund
lagen außerdem zahlreiche Adhäsionen im Darmbereich vor.

Tab. 19: Zusammenfassende Darstellung der makroskopisch- anatomische Be-
funde (Gruppe C1). x=blutig, Ø=unverändert

1 Hertz				100 Hertz			
Hunde Nr.	Netz	Darm	Bauchwand	Hunde Nr.	Netz	Darm	Bauchwand
25	Ø	x	Ø	31	Ø	Ø	Ø
26	Ø	x	Ø	32	Ø	Ø	x
27	x	Ø	x	33	Ø	Ø	x
28	Ø	Ø	Ø	34	x	Ø	Ø
29	x	Ø	Ø	35	x	x	Ø
30	Ø	Ø	Ø	36	x	Ø	Ø

4.2. Mikroskopisch-anatomische Untersuchungen

4.2.1. Veränderungen an der direkt beschallten Gallenblase beim Hund

a. Gemeinsame morphologische Veränderungen

Die histologischen Untersuchungen konzentrierten sich auf Gewebeproben aus den makroskopisch sichtbar geschädigten Organbereichen. Histologisch waren in allen Wandabschnitten Plasmaexsudate, Blutungen und blutige Nekrosen zu finden. Diese erstreckten sich mit zunehmender Organschädigung von der Tunica serosa bis hin zur Tunica mucosa und führten zu einer ihrer Ausdehnung entsprechenden Verdickung der Gallenblasenwand. Dabei machte die Verbreiterung der T. serosa bis zu 80 % der Gesamtdickenzunahme aus. Eine graduelle Einteilung der Schädigungen war durch das Auftreten und die Ausdehnung der morphologischen Veränderungen in den verschiedenen Wandschichten der Gallenblase möglich. Zwischen den einzelnen Gradeinteilungen gab es fließende Übergänge.

Grad I: Extravasate traten nur in der T. serosa auf. Diese reichten von einer leichten Plasmaexsudation und einigen extravaskulär disseminierten Erythrozyten über eine ausgeprägte Gewebsdurchtränkung bis hin zu starken fokalen Blutungen. Letztere waren bevorzugt in unmittelbarer Nachbarschaft zu der T. muscularis zu finden.

Grad II: Die Extravasate dehnten sich von der T. serosa auf die T. muscularis aus. In der L. propria der T. mucosa traten gelegentlich vereinzelte extravaskuläre Erythrozyten auf. Blutungen in der T. muscularis zeigten sich zunächst im disseminierten und fokalen Auftreten einiger Erythrozyten im perimuskulären Bindegewebe. Bei stärkeren Blutungen fügten sich die Erythrozyten entweder zwischen die einzelnen Muskellagen und drängten diese zu je einer äußeren und inneren Muskellage auseinander. So wurden die Blutungen der T. muscularis durch die innere Muskelschicht gegen die T. mucosa und

durch die äußere gegen die Blutungen der T. serosa abgegrenzt. Bei starken Blutungen waren im Blutungsareal nur noch einzelne oder keine Muskelfasern mehr zu erkennen.

Grad III: Die Extravasate erstreckten sich auf die T. mucosa (Abb. 15). Leichte Blutungen der T. mucosa zeigten sich in vereinzelt diffus verstreuten extravaskulären Erythrozyten in der L. propria. Stärkere Blutungen traten bevorzugt basal und apikal der Schleimhautfalten auf. Bei starken Blutungen war die L. propria mit Extravasaten durchtränkt. Das Schleimhautrelief war meist abgeflacht, die Mukosafalten verbreitert, die L. propria aufgelockert. Die L. epithelialis nahm an Höhe oftmals bis zum flachen Epithel ab.

Grad IV: Die T. mucosa war fokal zerstört. Die Schädigung dieser Wand-schicht reichte von einer Zerstörung einzelner bis hin zum vollständigen Verlust ganzer Schleimhautfalten einschließlich der L. propria. Bei geringer Schädigung waren die einzelnen Mucosafalten meist apikal zerstört (Abb. 16, 17) und nur gelegentlich zeigten sie seitliche Einrisse. In größeren Defekt-bereichen waren sie nur noch an ihrer Basis erhalten. Veränderte Mucosa-falten konnten mit intakten alternieren. In einem histologischen Schnitt wurden bis zu 13 zerstörte Schleimhautfalten gefunden. Im Randbereich fokaler Schleimhautverluste fanden sich häufig zerstörte Schleimhaut-falten, gelegentlich lag ein abrupter Wechsel von intakter zu geschädigter Schleimhaut vor. Des öfteren waren die Schleimhauterosionen lumenseitig durch dicht gepackte Extravasate kuppelartig abgedeckt. Die Grundstruktur der in der Tiefe gelegenen Wandabschnitte war in einigen Fällen völlig aufgehoben. Plasmaexsudate, massive Blutungen und blutige Nekrosen erstreckten sich von der Schleimhautläsion bis zur L. epithelialis serosae und ließen nur noch einzelne Gefäße und Bindegewebsstrukturen erkennen. Die Gallenblasenwand war in diesem Bereich am stärksten verbreitert.

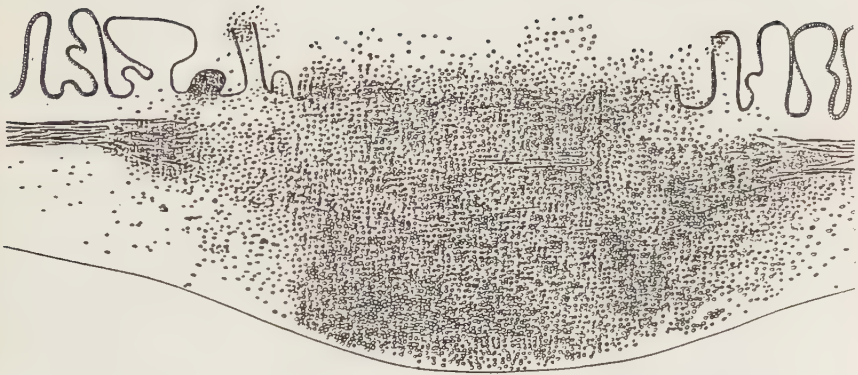


Abb.13: Schematische Darstellung des histologischen Bildes einer Gallenblasenwand mit fokalem Schleimhautverlust und massiver Blutung in allen Wandschichten (Schädigungsgrad IV)

Bei dem überwiegenden Teil der Gallenblasen befanden sich in den Blutungsherden, insbesondere in ihrer Peripherie, zahlreiche Granulozyten. Unabhängig von der graduellen Schädigung der Gallenblasenwand zeigte die L. epithelialis der T. mucosa häufig eine Epithelabhebung (Abb. 14). Teilweise waren nur einige wenige Zellen basal und apikal abgehoben, anderenfalls lag eine Epithelabhebung über eine gesamte Schleimhautfalte vor. Der zwischen Basalmembran und Epithelzellen entstandene Spaltraum war von unterschiedlicher Größe und häufig mit grieseligem, im H.E.-Präparat eosinrotem Material gefüllt. Die L. propria der entsprechenden Mucosafalte zeigte meistens eine Strukturauflockerung.

In den Gebieten starker Blutungen konnten oft unveränderte Arterien gesehen werden. Venen hoben sich meist nur noch undeutlich gegen die Extravasate ab. Obwohl oftmals die gesamte Venenwand nicht zu erkennen war, konnte ein Venenriß nie eindeutig nachgewiesen werden.

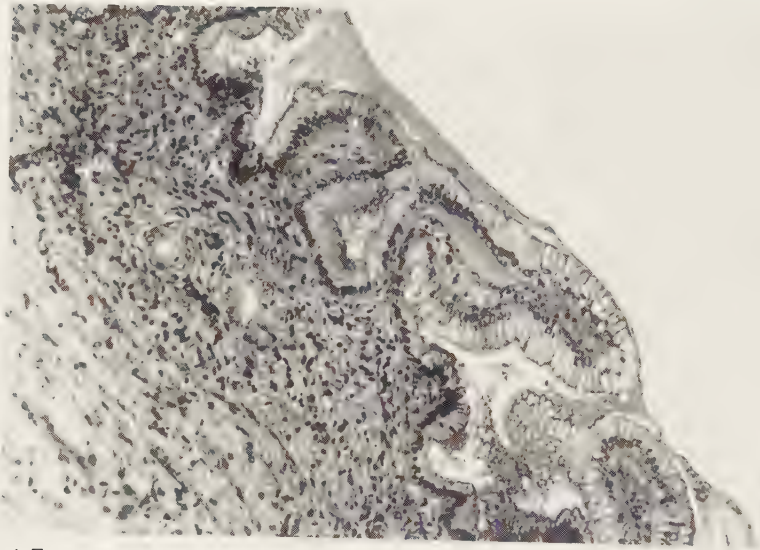


Abb.14: T. mucosa der Gallenblase eines Hundes 24-30 h nach Beschallung. Die L. epithelialis ist abgehoben und der Spaltraum mit grießeligem Material gefüllt. (x 672)

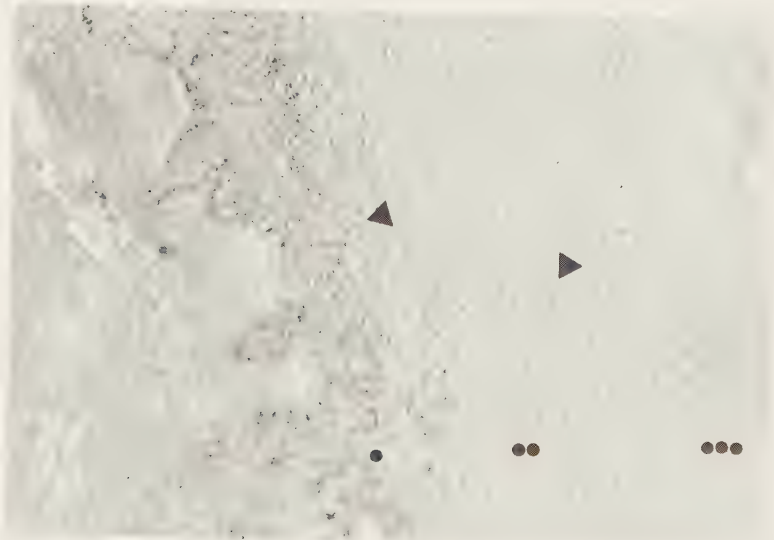


Abb 15: Gallenblasenwand eines Hundes 24-30 h nach Beschallung. Starke Blutungen in allen Wandschichten (● T. mucosa, ●● T. musculares, ●●● T. serosa). Die Muskelfasern (▲) der T. muscularis sind weit auseinander gedrängt. (x 168)



Abb 16 Apikal zerstörte Schleimhautfalten der T mucosa. Abflachung der L. epitheliasis im Grenzbereich. Starke Blutungen in der L. propria und in der T. muscularis. (x 336)

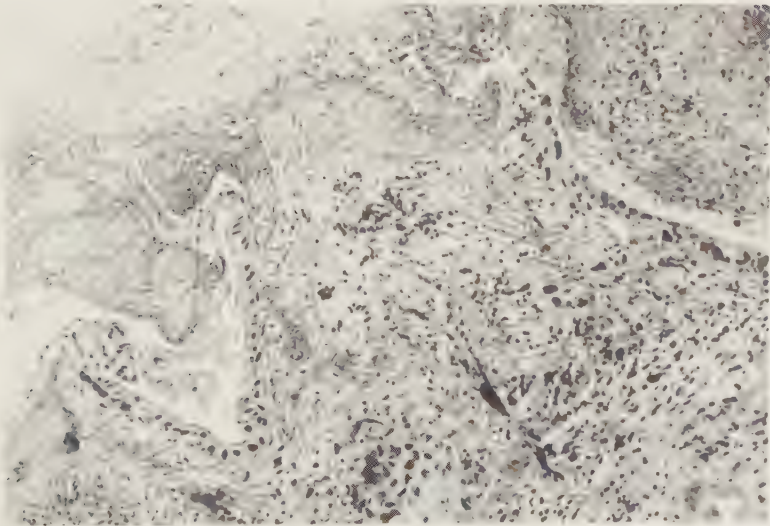


Abb 17 Apikal zerstörte Schleimhautfalte der T mucosa der Gallenblase eines Hundes 24-30 h nach Beschallung. (x 672)

b. Beschallung mit unterschiedlichem Ellipsoid, unterschiedlicher Ladespannung und Frequenz (Gruppe A1)

Die Gallenblasen der Hunde, die mit einem Spitzendruck von 120 MPa beschallt wurden, waren am stärksten verändert. Bei allen drei Gallenblasen war die T. mucosa fokal zerstört und starke Blutungen durchsetzten sämtliche Wandabschnitte. Die Schädigung der Gallenblasen der übrigen, unterschiedlich beschallten Tiere ließen keinen qualitativen und quantitativen Unterschied erkennen (Tab. 20).

Tab. 20: Zusammenfassende Darstellung der histologischen Befunde an der Gallenblase (Gruppe A1). x=verändert, Ø=unverändert

Hunde Nr.	Mucosa-läsion	Blutungen in			Epithelabhebung	Schädigungsgrad
		T.sero.	T.musc.	T.muco.		
1	x	x	x	x	Ø	IV
2	x	x	x	x	Ø	IV
3	x	x	x	x	Ø	IV
4	x	x	x	x	Ø	IV
5	Ø	x	Ø	Ø	x	I
6	Ø	x	x	x	x	III
7	Ø	x	x	x	x	III
8	Ø	x	Ø	Ø	x	I
9	x	x	x	x	x	IV
10	x	x	x	x	x	IV
11	Ø	x	x	Ø	x	I
12	Ø	x	x	Ø	x	II

c. Beschallung mit unterschiedlicher Frequenz und gleichem Ellipsoid (Gruppe A2)

Histologisch unterschieden sich die Tiere dieser Gruppe im Schädigungsgrad nicht. Je ein Hund der Tiere, die mit einer Frequenz von 1 Hertz bzw. 100 Hertz beschallt wurden, besaßen keine Schleimhautläsion. Unabhängig von der Beschallungsfrequenz dominierten bei allen übrigen Tieren fokale Schleimhautverluste von mehreren Mukosafalten und massive Blutungen in der Gallenblasenwand (Tab. 21).

Tab. 21: Zusammenfassende Darstellung der histologischen Befunde an der Gallenblase (Gruppe A2). x=verändert, Ø=unverändert

Hunde Nr.	Mucosa- läsion	Blutungen in			Epithelab- abhebungen	Schädigungs- grad
		T.sero.	T.musc.	T.muco.		
13	Ø	x	x	x	x	III
14	x	x	x	x	Ø	IV
15	x	x	x	x	Ø	IV
16	x	x	x	x	Ø	IV
17	x	x	x	x	Ø	IV
18	x	x	x	x	Ø	IV
19	x	x	x	x	Ø	IV
20	x	x	x	x	Ø	IV
21	x	x	x	x	x	IV
22	x	x	x	x	Ø	IV
23	x	x	x	x	Ø	IV
24	Ø	x	x	Ø	Ø	II

Ein Hund (Nr.18), zeigte nach Beschallung mit 1 Hertz, ein von den anderen Tieren der Gallenblasenbeschallung abweichendes histologisches Bild der Mucosaläsion. In der Peripherie des umschriebenen Schleimhautverlustes waren die Ränder aufgeworfen. Diese bestanden aus der T. mucosa und Anteilen der T. muscularis. Auffällig war der ausgesprochen fokale Charakter der Wandschädigung; so begrenzten sich die Blutungen der T. muscularis auf den unterhalb des Schleimhautdefektes gelegenen Bereich.

4.2.2. Veränderungen an der Leber bei der Gallenblasenbeschallung beim Hund

a. Gemeinsame morphologische Veränderungen

Zur histologischen Untersuchung gelangten vorwiegend Organschnitte, die bereits makroskopisch erhebliche Gewebsdeformationen aufwiesen. Histologisch zeigten die im Stoßwellenkonus gelegenen Lebern fokale Blutungen, blutige Nekrosen, Venenrisse, Venenthromben und Kapselrisse.

Leberparenchym: Im Parenchym zeigten sich die Blutungen als fokale Erythrozytenagglomerationen, die nur gelegentlich von einem dichten Fibrin- saum mit Zelldetritus oder durch eine Trümmerzone, bestehend aus des- integrierten Hepatozyten, Erythrozyten, Granulozyten und Fibrin von dem intakt erscheinenden angrenzenden Lebergewebe getrennt waren. Auch die fokalen Nekrosen setzten sich scharf gegen das angrenzende Parenchym ab (Abb. 20). Sie besaßen einen unterschiedlichen Erythrozytenanteil; handelte es sich bei den größeren meist um hämorrhagische Nekrosen, so wurden in kleineren Nekrosen meist nur wenige rote Blutkörperchen gefunden. In ihrer Flächenausdehnung variierten die Blutungen und Nekrosen stark (Abb. 19). Sie traten als kleinherdige Veränderungen, die sich auf die Verdrängung und Zerstörung einiger weniger Hepatozyten beschränkten, und als ausgedehnte

Blutungen und hämorrhagische Massennekrosen auf, die ganze Leberläppchengruppen mit ihren Portalfeldern erfaßten. Wurden letztere schon mit bloßem Auge im histologischen Schnitt gesehen, waren erstere erst bei einer 16-fachen bzw. 100-fachen Vergrößerung zu erkennen. Die kleinherdigen Veränderungen waren von runder, die großen von ovaler, länglicher, teils vielzipfliger Form. In stark geschädigten Gewebsarealen konfluieren sie und waren oft nur durch einige Leberzellbalken voneinander getrennt. Vereinzelt lagen auch isolierte Trümmerfelder vor (Abb. 21). Die Veränderungen zeigten ein diffuses und in bezug auf die Leberarchitektur zufälliges Verteilungsmuster. Die kleinen fokalen Veränderungen waren an den Läppchengrenzen und in der unmittelbaren Nachbarschaft zu Portalfeldern ebenso, wenn auch nicht so häufig, wie zentrolobulär zu finden. Außer diesen herdförmigen Veränderungen war im Parenchym gelegentlich eine auffällige zentrolobuläre Vakuolisierung des Zytoplasmas der Hepatozyten zu sehen; diese wurde dann auch in Gewebsschnitten der nicht im Stoßwellenkonus liegenden linken Leber beobachtet.

Die Vv. hepatici wiesen häufig perivaskuläre Blutungen auf, wobei sich die Erythrozyten oft mantelartig um die Venen lagerten. Weiterhin zeigten sie nicht selten Gefäßwandrisse und Thromben.

Auch im subkapsulären Parenchym war es zu Blutungen, Nekrosen und zur Bildung von Trümmerfeldern gekommen, die sich in die Lebertiefe oder parallel zur Kapsel ausdehnten. Auch hier grenzten sie scharf an das intakt erscheinende Parenchym an. Sie waren im Bereich von Kapseldefekten immer und auch unabhängig von diesen zu finden (Abb. 18).

Portalfelder: Veränderte Portalfelder waren verbreitert, abgerundet und wiesen Plasmaexsudate, Blutungen (Abb. 22) und Nekrosen auf. Nur selten war ihre klare Abgrenzung gegen das angrenzende Parenchym nicht möglich. Sie fanden sich zwar immer in Gewebsarealen mit Parenchymschäden, doch konnten in Bereichen starker Gewebsschäden nur wenige Portalfelder ver-

ändert sein. Unterlagen ganze Läppchengruppen der blutigen Nekrose, so waren auch die Portalfelder mit eingeschlossen. Gelegentlich blieben jedoch die Arterien und die Gallengänge der Lebertrias erhalten. Insgesamt überwogen in den Portalfeldern diffuse Blutungen, die meist perivenös am stärksten ausgeprägt waren. Von den Gefäßen der Lebertrias zeigte nur die Portalvene Veränderungen. Sie zeigte Gefäßwandrisse und Venenthromben bei gleichzeitigem Auftreten starker perivenöser Blutungen (Abb.23).

Leberkapsel: Kapselvorwölbungen, intrakapsuläre Blutungen, Kapselrisse und Kapselfragmentierungen traten in Bereichen subkapsulärer Parenchymveränderungen auf. Umschriebene Kapselvorwölbungen fanden sich bei subkapsulären hämatomartigen Blutungen und Nekrosen. Die Kapsel selbst konnte dabei unverändert sein. Anders verhielt es sich bei den intrakapsulären Blutungen. Leichte Blutungen zeigten sich in vereinzelt diffus extravaskulär auftretenden Erythrozyten. Bei stärkeren Blutungen lagerten sie sich dicht gepackt bandartig zwischen die Bindegewebslagen der Kapsel und drängten diese auseinander. Bei starken Blutungen führten intrakapsuläre Hämatome zu einer Zerstörung einzelner Kapselfasern. In einigen Fällen war die Leberkapsel gerissen; dies führte bei einem gehäuften Auftreten in unmittelbarer Nachbarschaft zu einer Kapselfragmentierung. Die Kapselränder der Rißstellen waren häufig aufgerollt. Die Kapselbruchstücke lagen vereinzelt wie "weggesprengt" im subkapsulären Raum, von Extravasaten umgeben. Die Gesamtheit der Veränderungen ließ eine graduelle Einteilung der Schädigung der Leberlappen von I=gering bis IV= sehr stark zu.

b. Beschallung mit unterschiedlichem Ellipsoid, unterschiedlicher Ladespannung und Frequenz (Gruppe A1)

Die Hunde, die mit einem Spitzendruck von 120 MPa beschallt wurden wiesen die stärksten Schädigungen auf. Sie besaßen ausgedehnte Blutungen und hämorrhagische Massennekrosen, die nur noch geringe Parenchymreste übrig ließen. Bei den Hunden Nr.4-6 und Nr.7-9 bestanden keine quantitativen Unterschiede in den Schädigungen. Die geringsten Veränderungen wiesen die Lebern der Hunde auf, die mit einer Frequenz von 100 Hertz beschallt worden waren. Bei ihnen waren die wenigen Parenchymveränderungen, meist Nekrosen, erst histologisch bei einer stärkeren Vergrößerung zu erkennen. (Tab. 22).

Tab. 22: Zusammenfassende Darstellung der histologischen Befunde an der Leber (Gruppe A1). x=verändert, Ø=unverändert.

Hunde Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Schädigungsgrad	-IV	IV	III	II	II	II	II	IV	III	I	I	I
Subkapsuläre Blutung/Nekrose	x	x	x	x	x	x	x	x	Ø	x	Ø	Ø
Kapselriß	Ø	x	Ø	x	Ø	Ø	x	x	x	Ø	Ø	Ø
Venenthromben	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	x	x	x
Vakuoliges Zytoplasma	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	x	Ø	Ø	Ø	x	x	x

c. Beschallung mit unterschiedlicher Frequenz und gleichem Ellipsoid (Gruppe A2)

Die Lebern, die mit einer Frequenz von 100 Hertz beschallt wurden waren am stärksten geschädigt. Sie wiesen mehr Thromben (Tab. 23), zahlreichere Parenchymlutungen (Tab. 24) und Nekrosen, stärkere perivaskuläre Blutungen und stärker veränderte Portalfelder im Vergleich zu den Lebern, die mit 1 Hertz beschallt wurden auf.

Tab. 23: Maximale Anzahl von Venenthromben in einem histologischen Schnittbild (Gruppe A2)

1 Hertz			100 Hertz		
Hund Nr.	Venenthromben/Anzahl in		Hunde Nr.	Venenthromben/Anzahl in	
	V.v. hepatici	V.v. portae		V.v. hepatici	V.v. portae
13	0	0	19	1	1
14	0	0	20	0	1
15	0	4	21	1	1
16	0	2	22	0	5
17	0	0	23	0	1
18	0	0	24	0	1

Tab. 24: Maximale Anzahl von Parenchymlutungen und Nekrosen in einem histologischen Schnittbild (Gruppe A2)

1 Hertz			100 Hertz		
Hunde Nr.	Anzahl der Parenchym -		Hunde Nr.	Anzahl der Parenchym -	
	Blutungen	Nekrosen		Blutungen	Nekrosen
13	2	2	19	8	31
14	2	2	20	4	10
15	2	11	21	3	8
16	0	1	22	4	16
17	0	0	23	1	19
18	0	0	25	9	5

4.2.3. Veränderungen an der direkt beschallten Leber beim Schwein

Die lichtmikroskopischen Untersuchungen beschränkten sich auf den Leberbereich, der im Stoßwellenkonus lag und bereits makroskopisch durch Blutungen auffiel. Histologisch wies die Leber Blutungen im Leberparenchym, in den Portalfeldern, den interlobulären Bindegewebssepten und in der Kapsel auf.

Leberparenchym: Das Leberparenchym war durch fokale Blutungen gekennzeichnet, die überwiegend zentrolobulär (Abb. 25) und nur gelegentlich in der Läppchenperipherie lokalisiert waren. Meist wiesen mehrer benachbarte Leberläppchen intralobuläre Blutungen auf, oder aber ganze Läppchengruppen, einschließlich der dazugehörenden Portalfelder und der Läppchensepten, waren blutig durchtränkt. Hepatozyten waren nur noch in der Blutungsperipherie erhalten, von der Leberstruktur waren nur noch die Bindegewebssepten und die Portalfelder erhalten. Gelegentlich kam es zu einer fokalen Zerstörung sämtlicher Strukturelemente. Die Leberläppchen, die Blutungen aufwiesen, standen in linearer oder häufiger in herdförmiger Anordnung zueinander, wobei immer wieder einzelne unbetroffene Leberläppchen zwischen ihnen auftreten konnten. Typisch war der rein fokale Charakter der Blutungen. Sie bestanden aus einer Anhäufung dicht gepackter Erythrozyten, die in der Peripherie von einem Saum aus dicht oder locker liegenden Zellfragmenten, desintegrierten, teils degenerierten Hepatozyten umgeben waren. Oder aber sie grenzten an stark erweiterte, mit Erythrozyten angehäufte Sinusoide. Die zwischen diesen Sinusoiden liegenden Hepatozyten waren teils desintegriert, ballonisiert, teils noch im Zellverband stehend, abgeflacht. Ihre Zellkerne waren pyknotisch und ihr Zytoplasma stärker angefärbt. Die sich in die Peripherie anschließenden Hepatozyten zeigten häufig ein auffällig vakuoliges Zytoplasma.

Subkapsulär wiesen zahlreiche Leberläppchen Blutungen auf, die sich von der

subkapsulären Läppchenperipherie zentralvenenwärts ausdehnten. Immer traten Blutungen nur in den direkt an die Kapsel angrenzenden Leberläppchen auf, diese waren durch intakte Parenchymstreifen von tiefer gelegenen Blutungsherden abgegrenzt (Abb. 24).

Portalfelder und interlobuläres Bindegewebe: Veränderte Portalfelder und Läppchensepten waren verbreitert und wiesen Exsudate und Blutungen auf. Veränderungen wurden in Zusammenhang mit Parenchymlutungen, aber auch unabhängig von diesen gefunden. Die extravaskulären Erythrozyten waren diffus verteilt oder aber sie lagen dicht gepackt zwischen den Bindegewebsfasern. Auch konnten massive Blutungen auftreten. Selten kam es dabei zu einer Infiltration des angrenzenden Parenchyms. In den größeren Portalfeldern waren die Erythrozyten meist dicht um größere Venen gelagert. Am häufigsten traten die interstitiellen Blutungen in den Portalfeldern auf.

Leberkapsel: Zu einer Verbreiterung und Auflockerung kam es auch an der Leberkapsel durch Plasmaexsudate und intrakapsuläre Blutungen. Kapselrisse wurden keine gesehen.

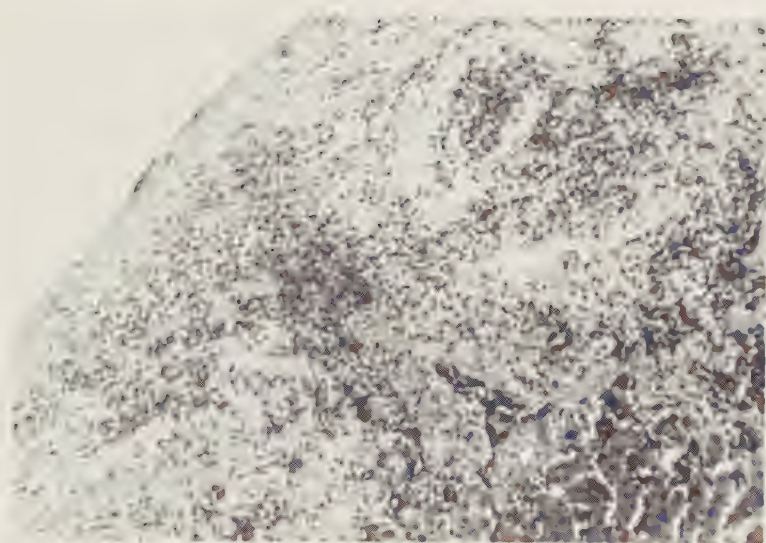


Abb. 18 Leber eines Hundes 24-30 h nach Beschallung. Subkapsuläre hämorrhagische Nekrose. (x 168)

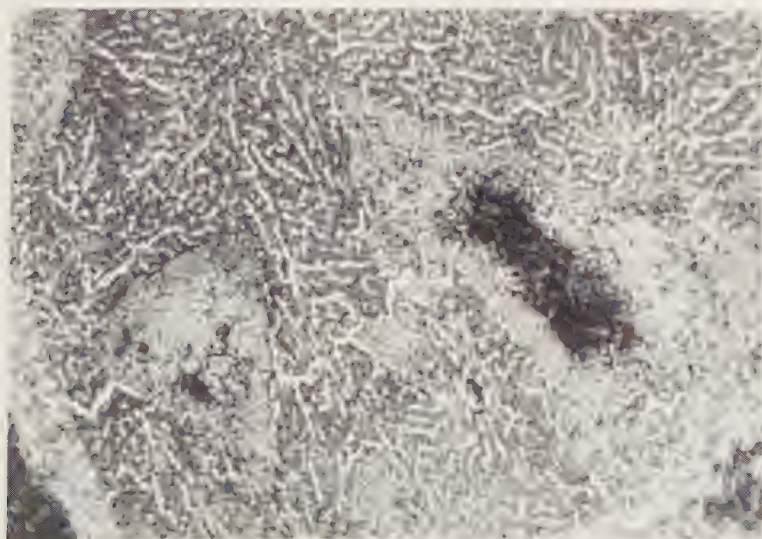


Abb. 19 Leber eines Hundes 24-30 nach Beschallung. Fokale Blutungen und Nekrosen im Leberparenchym. (x 37)

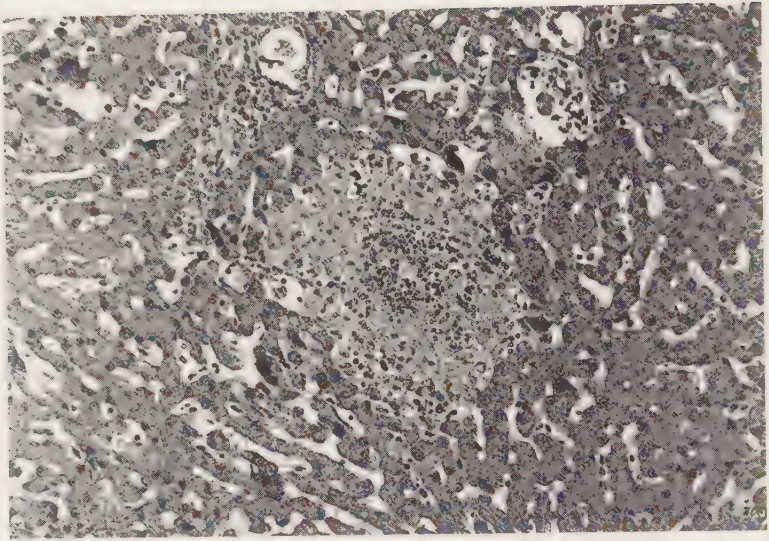


Abb. 20: Kleine hämorrhagische Nekrose im Leberparenchym eines Hundes 24-30 h nach Beschallung. (x 336)

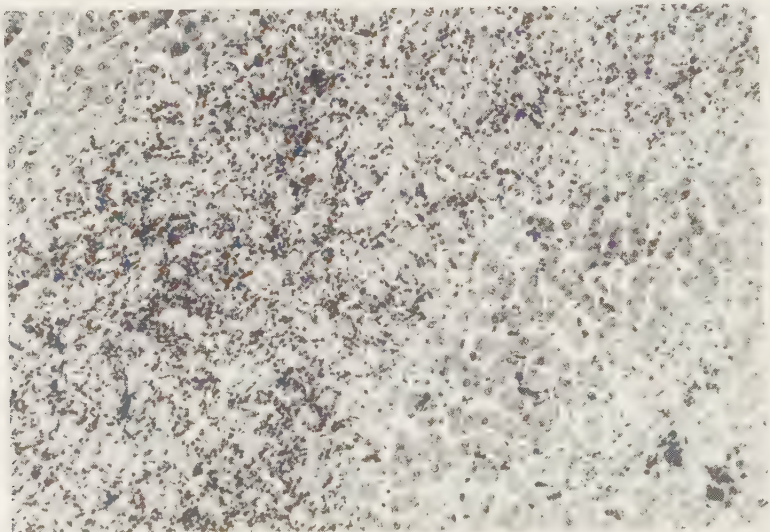


Abb. 21: Trümmerfeld im Leberparenchym eines Hundes 24-30 h nach Beschallung. (x 460)

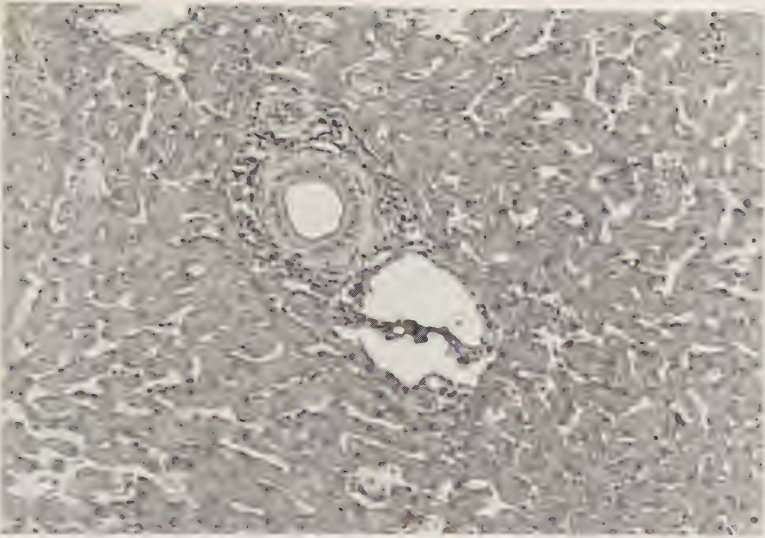


Abb. 22. Blutung im Portalfeld in der Leber eines Hundes 24-30 h nach Beschallung. (x 336)

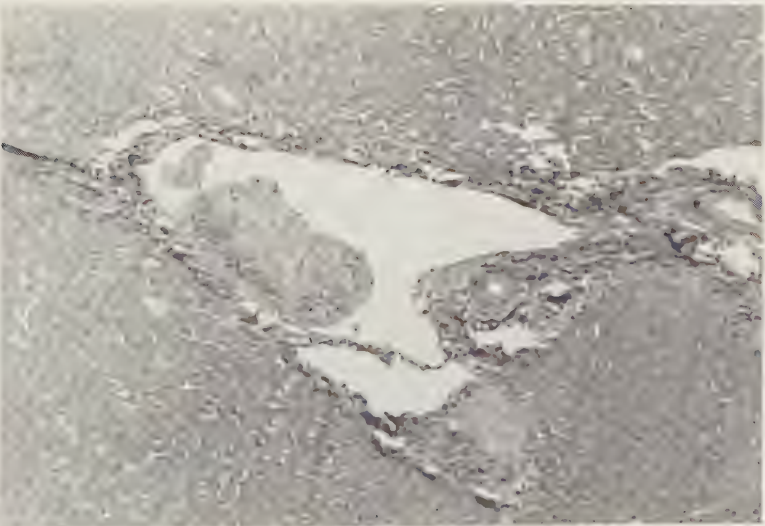


Abb. 23. Thrombus in der V. portae, Blutung und Nekrose im Portalfeld in der Leber eines Hundes 24-30 h nach Beschallung. (x 168)



Abb. 24: Subkapsuläre Läppchen Blutungen (●) in der Leber eines Schweins unmittelbar nach Beschallung. (x 168)

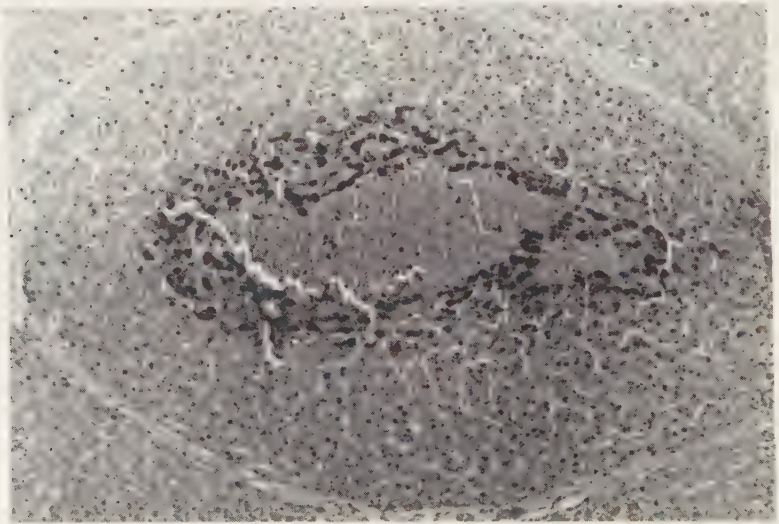


Abb. 25: Zentrolöbuläre Läppchenblutung in der Leber eines Schweins. (x 180)

4.2.4. Veränderungen an weiteren Organen bei der Gallenblasenbeschallung beim Hund

Lunge: Vorherrschend waren ausgedehnte flächenhafte Lungenblutungen mit einer fokalen Zerstörung des Lungenparenchyms. Seltener waren Gewebsverdrängung durch hämatomartige Blutungen, die von einem dichten Fibrin-saum umgeben waren. Außerdem wies die Lunge Zerstörungszonen mit großen Exsudatmengen und nur wenigen Erythrozyten auf. Eine Anreicherung von Granulozyten wurde nur selten gesehen. In Lungenarealen geringerer Schädigung fanden sich intraalveoläre Blutungen, die erhaltenen Alveolar-septen waren wie die angrenzenden verbreitert und mit dicht gepackten Erythrozyten gefüllt. Peribronchial und perivaskulär traten diffuse bis massive Blutungen auf. Die Gefäßwände von Venen und von Arterien zeigten Wandrisse.

Herz: Der Herzmuskel war streifenförmig mit Blutungen durchsetzt, die überwiegend im perimuskulären Bindegewebe und nur gelegentlich intramuskulär lokalisiert waren. Außerdem waren intramuskulär fokale Zerstörungszonen zu finden, in denen massive Exsudate und nur einige Erythrozyten Muskelfragmente umgaben. Unabhängig von diesen fokalen Veränderungen, war das Zytoplasma mehrerer Herzmuskelzellgruppen gekennzeichnet durch eine Homogenisierung und eine starke Eosinophilie. Die Zellkerne waren verdichtet, Myofibrillen nicht mehr zu erkennen.

Zwerchfell: Das Diaphragma wies Blutungen im subfaszialen und im perimuskulären Bindegewebe auf. Im Perimysium drängten sich Erythrozyten in einer Zellage zwischen die Muskelfaserbündel, subfaszial lagen fokale Erythrozytenanhäufungen vor. Die Muskelfasern selbst zeigten keine Veränderungen.

Darm: Die Präparate stammten von dem Duodenum und dem Jejunum aus Bereichen makroskopisch blutiger Darmoberflächen. Histologisch beschränkten sich die Blutungen nicht auf die T. subserosa sondern waren meist auch in der Tunica muscularis zu finden. Dort traten sie überwiegend im perimuskulären Bindegewebe, besonders in Gefäßnähe, und gelegentlich auch intramuskulär auf. Die Tunica mucosa war seltener verändert, meist waren nur in der T. submucosa diffuse Blutungen zu sehen. Nur im Duodenum wies dieser Wandabschnitt massive und die Lamina propria diffuse Blutungen auf. Außerdem war das Bindegewebe der T. submucosa, besonders in den direkt der T. muscularis benachbarten Abschnitten, häufig ödematös aufgelockert. Veränderungen am Darmepithel wurden nicht festgestellt, außer der präparationsbedingten Desquamation. Extravaskuläre Erythrozyten drängten sich auch dicht gepackt zwischen die Nervenzellen des Plexus myentericus. Ausgedehnte flächenhafte Blutungen fanden sich im Mesenterium.

Pankreas: In diesem Organ zeigten sich Blutungen im intra- und im interlobulären Bindegewebe; meist waren sie perivaskulär lokalisiert. Daneben waren auch perivaskuläre Exsudatansammlungen zu finden. Die Blutungen selbst waren meist nur von geringem Ausmaß und führten nur sehr selten zu einer Verbreiterung des Interstitiums. Das peripankreatische Fettgewebe wies ausgedehnte flächenhafte Blutungen auf. Von den Gefäßen zeigten nur die Venen gelegentlich Gefäßwandrisse.

Einzelne Zellen des exokrinen Drüsengewebes waren durch eine starke Basophilie ihres basalen Zellbereichs und durch einen verdichteten Zellkern gekennzeichnet.

4.2.5. Veränderungen an der direkt beschallten Niere beim Hund

a. Allgemeines

Die histologische Untersuchung der rechten Niere erfolgte an den drei aus den definierten Bereichen stammenden Nierenscheiben. Zur makroskopischen Beurteilung der inneren Nierenkapsel wurde die äußere Kapsel zusammen mit dem perirenalen Fettgewebe abgezogen. Histologisch wurde deshalb nur die innere Nierenkapsel untersucht.

b. Beschallung mit unterschiedlicher Frequenz und gleichem Ellipsoid (Gruppe C1)

Bei den 24-30 h nach Stoßwellenexposition untersuchten Nieren wurden histologisch vier wesentliche Veränderungen im Vergleich zu den Kontrolltieren festgestellt: Blutungen, fokale Nekrosen, Tubulusdilatationen mit Ausguß- und Erythrozytenzylindern und Venenthromben. Am ausgeprägtesten waren die Veränderungen an der mittleren Nierenscheibe b (siehe Abb. 8a). Mark und Rinde konnten gleich stark verändert sein, doch überwogen bei einigen Präparaten die Blutungen im Mark, besonders in der äußeren Markschicht.

Nierenparenchym: Im gesamten Nierenparenchym wurden fokale Blutungen und blutige Nekrosen gefunden. Am stärksten waren die Blutungen in der Mark-Rinden-Zone ausgeprägt und erstreckten sich von dort oft bis in die äußere Rinde und die innere Markschrift, ohne jedoch die Nierenpapille zu erreichen. In der Kortex waren größere fokale Blutungen entsprechend dem Verlauf der Vv. interlobulares radiär ausgerichtet. Im Mark waren die Blutungen und Nekroseherde überwiegend in der äußeren Markschrift lokalisiert. Leichte Blutungen waren gekennzeichnet durch eine Infiltration des Gewebes mit extravaskulären Erythrozyten; starke Blutungen ließen die Organstruktur noch erkennen. Massive Blutungen führten zu einer fokalen

Gewebserstörung und Verdrängung, im Blutungsareal waren aber noch desintegrierte Strukturfragmente, z.B. Tubulifragmente, zu sehen. In ihrer Peripherie gingen diese in leichte Blutungen über (Abb. 26). Hämatomartige Blutungen waren durch eine fokale Gewebserstörung und eine vollständige Gewebsverdrängung gekennzeichnet (Abb. 27, 28). Die fokalen Nekrosen waren scharf begrenzt und besaßen einen unterschiedlich großen Erythrozytenanteil.

In der Peripherie tiefer gelegener, starker Mark- und Rindenblutungen waren die Nierentubuli dilatiert und in ihren Lumina waren zahlreiche homogene, eosinrote Ausguß- und Erythrozytenzylinder zu finden. Ebenso konnten die Harnkanälchen des Marks Ausgußzylinder aufweisen. Auch wurden häufig Plasmakugeln unterschiedlicher Größe in den Tubulilumina gefunden. Je näher die Tubuli den Blutungs- und Nekroseherden benachbart waren, desto stärker waren ihre Epithelien verändert. Diese unterlagen einer hydropischen Degeneration, einer Verquellung, einer Desquamation und schließlich der Lysis. In Arealen starker Blutungen waren im Bowman'schen Raum der Nierenkörperchen Plasmaexsudate, Plasmakugeln und Erythrozyten zu finden. Die Bowman'sche Kapsel war gelegentlich verdickt und die Glomerula waren verquollen. Auch in Nieren mit geringen Schädigungen waren Plasmaexsudate und Plasmakugeln, die durch ihre Größenvielfalt auffielen, in dem Bowman'schen Raum der Malpighischen Körperchen und gelegentlich auch in den Lumina der Tubuli zu finden. Alle Nierenkörperchen zeigten eine perfusionsbedingte Aufblähung des Kapselraumes.

In Nierensegmenten mit Blutungen und Nekrosen war das Endothel der Venen häufig nicht mehr vollständig erhalten, stellenweise war es neben fokalen Endothelabhebungen zu Endothelverlusten gekommen. Venenthromben traten besonders häufig in stark geschädigten Nieren und dort in Gewebsarealen mit ausgedehnten Blutungen auf. Sie wurden in der V. arcuata, der Vv. corticalis profunda und superficialis und in der V. interlobaris gefunden. Außerdem

zeigten die Venen Gefäßwandrisse und ausgeprägte perivaskuläre Blutungen. Gefäßwandveränderungen an den Nierenarterien wurden nie gefunden.

In der Cortex, vor allem in der äußeren, war das interstitielle Bindegewebe oftmals aufgelockert, der Abstand zwischen den Tubuli vergrößert. Die Zwischenräume zwischen den Bindegewebsfasern waren lichtmikroskopisch leer; es konnten aber auch vereinzelt extravaskuläre Erythrozyten auftreten. Im Bereich des Nierenbeckens war es stellenweise zu ausgedehnten subepithelialen Blutungen gekommen. Im Nierenbecken selbst waren Blutungen und auch freie Epithelzellen zu sehen.

Die an der inneren Nierenkapsel makroskopisch sichtbaren Blutungen erwiesen sich histologisch als massive Erythrozytenansammlungen zwischen den Kollagenfasern der Kapsel, die weit auseinander gedrängt wurden. Neben diesen häufigen intrakapsulären Blutungen wurden seltener auch subkapsuläre Blutungen gesehen. Zahlreiche Erythrozyten lagen dicht gedrängt zwischen Kapsel und Nierenparenchym.

Die Nieren, die mit einer Frequenz von 100 Hertz beschallt wurden zeigten weitaus stärkere Schädigungen im Vergleich zu den Nieren der 1 Hertz Beschallung. Bei ihnen waren zahlreiche Venenthromben, massive Blutungen und ausgedehnte Areale mit Tubuliveränderungen zu finden. Auch die leichten und starken Blutungen erreichten bei ihnen eine weitaus größere Flächenausdehnung. Bei den Nieren, die mit einer Frequenz von 1 Hertz beschallt wurden, fielen die scharf begrenzten hämatomartigen Blutungen auf. Bei ihnen waren die Veränderungen bevorzugt in der äußeren Markschicht zu finden. Zwei Tiere, die mit einer Frequenz von 1 Hertz und ein Hund der 100 Hertz Beschallung wiesen histologisch keine Nierenschäden auf. Eine Niere, die mit 1 Hertz beschallt wurde, war durch ihre starken Schädigungen nicht von den stark veränderten Nieren der 100 Hertz Beschallung zu unterscheiden.

Tab. 25: Maximale Anzahl von Venenthromben in einem histologischen Schnittbild (Gruppe C1)

1 Hertz		100 Hertz	
Hunde Nr.	Thromben/Anzahl	Hunde Nr.	Thromben/Anzahl
13	0	19	1
14	0	20	3
15	0	21	2
16	0	22	4
17	0	23	0
18	0	24	0

c. Beschallung der Niere zur Langzeitstudie (Gruppe C2)

Bei den vier Tieren dieser Gruppe, bei denen die Nieren erst 5 Monate nach der Beschallung untersucht wurden, waren histomorphologisch fibrotisierte Areale im Nierengewebe zu sehen. Auffällig war der radiäre Verlauf der Bindegewebszüge, die von der äußeren Rinde bis ins tiefe Mark reichen konnten; teilweise waren sie nur in der Grenzzone zwischen Mark und Rinde lokalisiert. Im Mark dominierte die fleckförmige Verteilung der fibrotisierten Bezirke. Bei zwei Hunden lag eine nichteitrige interstitielle Nephritis vor, die die histologische Beurteilung der Niere in Hinblick auf mögliche Stoßwellenschäden erschwerte. Ein Tier zeigte einen sektoralen Parenchymschwund; im bindegewebigen Ersatzgewebe waren einzelne Tubuli noch zu erkennen und die direkt benachbarten Nierenkörperchen wiesen Veränderungen auf. Die Bowman'sche Kapsel war leicht verbreitert und das Glomerulum verdichtet. Die Bindegewebszubildungen bestanden teilweise aus noch lockerem Bindegewebe mit zahlreichen Fibroblasten, Fibrozyten und Histiozyten, in das nur einzelne dichtere Fasern eingelagert waren, anderenteils lagen dichte Bindegewebszüge mit einem geringen Zellgehalt vor (Abb. 29).

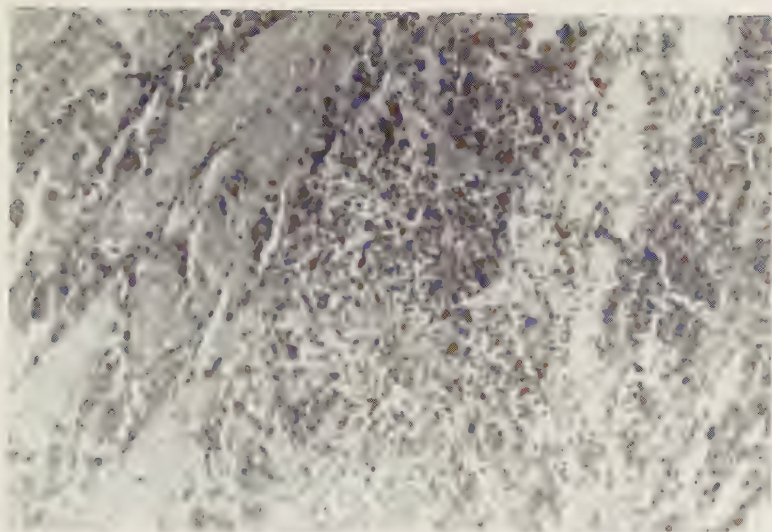


Abb 26 Massive Blutung in der Kortex einer Hundeniere 24-30 h nach Beschallung. (x 460)

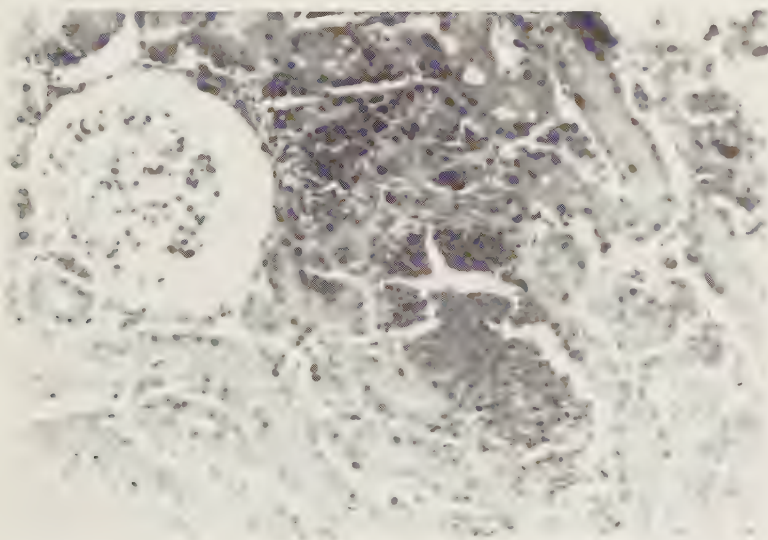


Abb 27 Kleine hamatomartige Blutung in der Kortex einer Hundeniere 24-30 h nach Beschallung. (x 460)

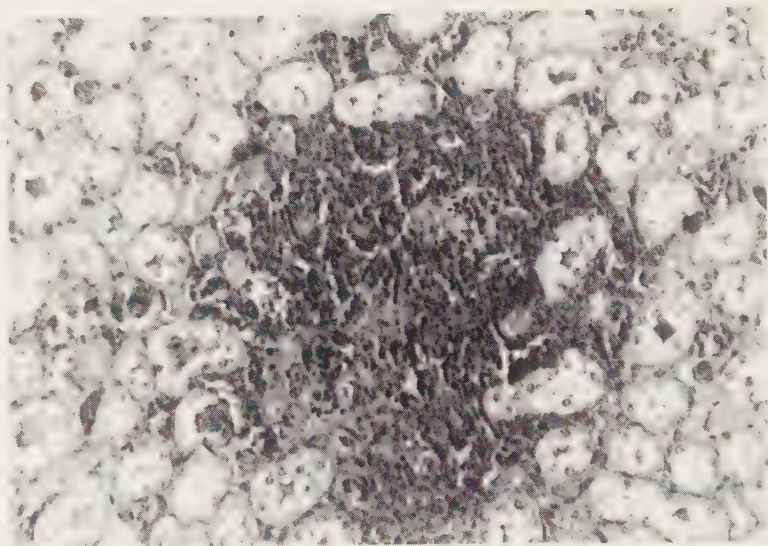


Abb. 28: Kleine fokale Blutung im Mark einer Hundeniere 24-30 h nach Beschallung. (x 672)

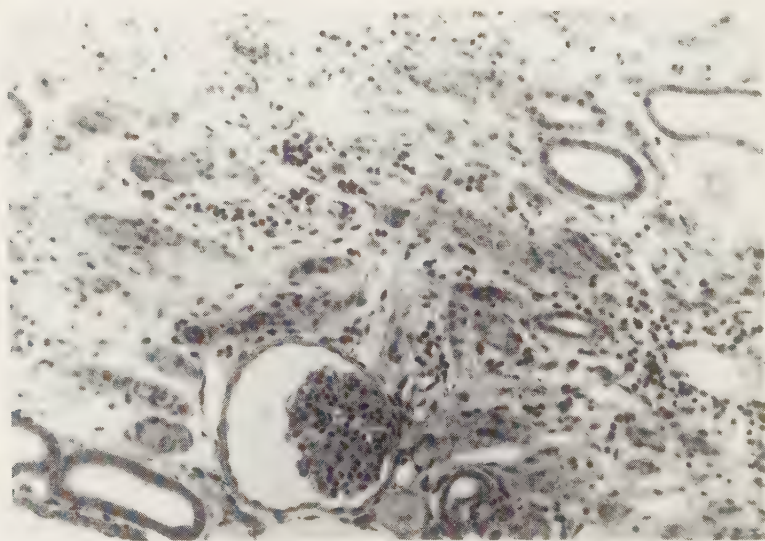


Abb. 29: Narbangewebe in der Kortex einer Hundeniere 5 Monate nach Beschallung. (x 336)

5. DISKUSSION

Die in dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen zeigen, daß eine Stoßwellenbelastung, wie sie in der Klinik bei der extrakorporalen Stoßwellenlithotripsie (ESWL) angewandt wird, zu Organschäden bei Hund und Schwein führt. Die Gewebsalterationen treten nicht nur an dem direkt beschallten, im zweiten Brennpunkt F_2 des Ellipsoides gelegenen Organ auf, sondern auch an Organen, die im Stoßwellendruckfeld, vor und hinter F_2 , liegen. Dies steht im Gegensatz zu den von CHAUSSY et al., (1976, 1978), BRENDDEL et al. (1979) und von BRENDDEL/ENDERS (1983) berichteten tierexperimentellen Untersuchungen, bei denen mit Ausnahme der Lunge kein Organ nach einer Beschallung Veränderungen zeigte. Ursache dieser Diskrepanz dürfte die unterschiedlich hohe Stoßwellenexposition sein, die den Untersuchungen mit zugrunde lag. Bei den in der vorklinischen Phase durchgeführten Versuchen wurde mit einer weit geringeren Anzahl an Stoßwellen gearbeitet als in den vorliegenden Versuchen.

Die entstehenden Organschäden sind immer von gleicher Art, doch werden sie in ihrer quantitativen Ausprägung und im Schweregrad von dem jeweiligen Organ und von der Methode der Stoßwellenapplikation beeinflusst.

a. Morphologische Gewebsveränderungen

Makroskopisch-anatomisch dominieren die Organschäden als umschriebene Blutungen, die sich als Petechien und als Hämatome darstellen. Außerdem kam es in den Bereichen maximalen Druckes zu fokalen Gewebszerstörungen, so an der Leber und an der Gallenblase. Die Beobachtung petechialer Blutungen entspricht der von CHAUSSY (1982). Übereinstimmend mit den Arbeiten von RATH (1985), NEWMAN et al. (1987) und DELIUS et al., (1987b) finden sich die flächenhaften Blutungen und Hämatome an der Niere. Fokale Gewebszerstörungen, wie sie an der Leber und der Gallenblase beobachtet wurden sind

bislang nicht und die Bildung von Thromben nur bei der Niere (DELIUS et al., 1987b) in der Literatur beschrieben worden. Die makroskopisch-anatomischen Befunde an der beschallten Gallenblase in dieser Arbeit stehen im Widerspruch zu den Arbeiten von BRENDDEL et al. (1985). Danach entstehen bei der Beschallung der Gallenblase steintragender Hunde keine Veränderungen an dem Organ, auch bei einer Stoßwellenbelastung, die zu einer erfolgreichen Zertrümmerung des Konkrementes führt.

Mikroskopisch-anatomisch zeigen nur die Gewebsareale Veränderungen, die sich bereits makroskopisch vom intakten Gewebe abheben. Eine Ausnahme macht die Leber. Makroskopisch unauffällige Gewebsareale zeigen licht-histologisch zahlreiche Blutungs- und Nekroseherde. Sämtliche Organproben, die nicht aus dem Druckfeld der Stoßwelle stammen zeigen keine Veränderungen.

Histologisch zeigte es sich, daß die Stoßwelle auf der einen Seite zu einer Alteration der Gefäße und auf der anderen Seite zu einer Schädigung der Zellen führt. Von den Gefäßen waren am häufigsten die Venen geschädigt (Lunge, Leber, Niere, Gallenblase, Pankreas); diese zeigten Endothelablösungen und fokale Wandeinrisse. Bestimmte Venen der einzelnen Organe waren bevorzugt betroffen, so die Vv. portae und die Vv. hepaticii der Leber des Hundes und die Vv. centralis des Schweines, die Vv. interlobulares und Vv. arcuatae der Niere des Hundes. Die massiven Blutungen, die in diesen Gefäßlokalisationen, z.B. die radiären Blutungen in der Niere und die zentrolobulären Blutungen in der Leber, zu finden waren, sind sicher auf eine Venenwandzerstörung zurückzuführen. Die makroskopisch sichtbaren Blutungen erklären sich durch direkte Gefäßwandschädigungen. Obwohl in der Leber keine Arterienwandrisse gefunden wurden, läßt sich bei der großen subkapsulären Blutblase an der Austrittsstelle der Stoßwelle bei Hund Nr.18 doch ein arterieller Ursprung vermuten. Die in den Vv. portae, Vv. hepaticii, Vv. interlobulares und Vv. arcuatae gefundenen Venenthromben sind sicher als

Folge der Gefäßwandläsion zu sehen. Gefäßwandschäden zählen zu den anerkannten pathogenen Faktoren von Thromben (DYKIN, 1967).

Die ödematöse Aufquellung des Organbindegewebes (Gallenblase, Darm, Niere) auch bei fehlender Blutung, dürfte auf eine bestehende Permeabilitätsstörung der Gefäße hinweisen. Die Beobachtung der Gefäßzerreißen deckt sich mit den Beschreibungen an der Lunge von EISENBERGER et al. (1977), CHAUSSY (1982) und DELIUS et al., (1987a). Gestützt werden die lichtmikroskopischen Befunde an den Gefäßen durch elektronenmikroskopische Untersuchungen (LIEBICH et al., 1985). Danach hebt sich an Nierenabschnitten, die räumlich getrennt von makroskopischen und mikroskopischen Nierenveränderungen liegen, an den Kapillaren die Endothelwand ab. Zusätzlich sind Mikrorupturen des Endothels mit einer Fragmentierung der darunter liegenden Basalmembran zu beobachten. Das Ausmaß der endothelialen Schädigung ließ ein direktes Übertreten von Blutbestandteilen zu. Außerdem waren 24 h nach der Beschallung in der unmittelbaren Nähe zu Angiothelrupturen Thrombozytenagglomerationen zu finden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen den Schluß zu, daß die von zahlreichen Autoren (Tab.2) beschriebene, bei allen Patienten der Nierensteinlithotripsie auftretende Hämaturie auf eine Schädigung der Nierengefäße und nicht, zumindest nicht ausschließlich, auf eine fokale Verletzung des Urothels durch Steinfragmente zurückzuführen ist. Auch stimmen die Nierenbefunde dieser Arbeit mit den vielfach aus der Klinik berichteten Nierenblutungen überein (KAUDE et al., 1985; DRACH et al., 1986; GROTE et al., 1986; BAUMGARTNER et al., 1987; PAPANICOLAOU et al., 1987; RUBIN et al., 1987).

Die Stoßwellen-bedingten zellulären Schäden erfaßten Einzelzellen, Gruppen von Zellen und ganze Gewebsareale. Die zellulären Veränderungen reichten von Anzeichen der Degeneration bis hin zu ausgedehnten Zellnekrosen. Es zeigte sich, daß sich die zellulären Schädigungen erst in einer gewissen Zeitspanne nach der Beschallung so deutlich ausprägen, daß sie auch lichtmikroskopisch

erfaßt werden können. Meist hatte dann auch eine granulozytäre Emigration eingesetzt. So wurden in den Leberproben des Schweines, die unmittelbar nach der Beschallung gewonnen wurden, keine Nekrosfelder gefunden, auch fehlte ein vermehrtes Auftreten von Granulozyten. Nekrosfelder und Blutungen mit einer perifokalen Granulozytenanhäufung hatten das histologische Bild der Hundeleber 24-30 h nach der Beschallung bestimmt. Das auffällig vakuoläre Zytoplasma der Hepatozyten in einigen Präparaten in der Peripherie fokaler Blutungen und Nekrosen und auch unabhängig von diesen, ließ sich auf Grund des angewandten Präparationsverfahrens nicht in seinen Ursachen klären. Eine intrazelluläre Fettablagerung konnte nicht ausgeschlossen werden. Massive Blutungen mit fokaler Gewebsnekrose waren nicht nur in der Leber sondern auch in der Niere zu finden. Die in der Niere lichtmikroskopisch erhobenen Befunde stimmen weitgehend mit den von DELIUS et al. (1987b) beschriebenen überein. Nur wurden bei den Nieren der vorliegenden Arbeit vermehrt Schädigungen im Nierenmark beobachtet, so daß nicht wie bei DELIUS et al. (1987b), der Schwerpunkt der Schädigung in der kortikomedullären Grenzzone lag. Die von zahlreichen Autoren (Tab.2) beschriebenen Nebenwirkungen der Nierensteinlithotripsie, die klinisch diagnostiziert wurden, werden durch diese Arbeit nicht nur bestätigt, sondern zeigen ihr morphologisches Äquivalent auf. So lassen sich die von KAUDE et al. (1985) beschriebenen, funktionellen Parenchyblockaden durch die intrarenalen Blutungen und Parenchymzerstörungen erklären. Die an der Niere beobachteten chronischen Organveränderungen, die segmentalen, radiären und fokalen Narbenbildungen in der Cortex und in der Medulla mit dem Verlust einzelner Tubuli und Glomerula wurden auch von NEWMAN et al. (1987) beschrieben. Die Narben als regeneratives Äquivalent der Organschädigung konnten weder den hämatomartigen noch den diffusen Blutungen zugeordnet werden, da beide gleichzeitig auftreten. Die bei den Untersuchungstieren dieser Arbeit aufgetretenen Lungenblutungen mit Zerstörung des Lungenparenchyms sind im

tierexperimentellen Bereich schon mehrmals erwähnt worden.

In der glatten Muskulatur des Darmes und in der Herzmuskulatur, nicht aber in der quergestreiften Muskulatur des Zwerchfells war es durch die Stoßwellenbelastung zu intramuskulären Blutungen und Muskelfragmentierungen gekommen. Außerdem zeigten einzelne und Gruppen von Herzmuskelzellen eine Hyalinisierung des Sarkoplasmas und pyknotische Zellkerne. RUSSO et al. (1987) berichteten über fokale Nekrosen in quergestreifter Muskulatur als Folge einer Stoßwellenexposition. Die veränderte Muskulatur befand sich dabei in unmittelbarer Nachbarschaft zu F₂. Die in dieser Arbeit untersuchten Muskelabschnitte waren in weit größerer Entfernung zum zweiten Fokus gelegen, wobei die Zwerchfellmuskulatur im Vergleich zur Herzmuskulatur im Gebiet höheren Druckes lag. Ob sich daraus ein Hinweis ergibt, daß quergestreifte Muskulatur im Vergleich zur Herzmuskulatur und auch zur glatten Muskulatur resistenter gegen den Einfluß der Stoßwelle ist, bleibt fraglich. Möglich scheint jedoch, daß der Gefäßreichtum der jeweiligen Muskulatur eine Rolle spielt.

Epithelschädigungen wurden in der Niere und in der Gallenblase gefunden. Die Epithelzellen der Nierentubuli unterlagen der hydropischen Degeneration, der Desquamation und der Lyse; sie zeigten keine Selektivität der einzelnen Tubuliabschnitte. Sie waren um so stärker geschädigt, je näher sie bei einer Blutung lagen. Die geschädigten Tubuli der Rinde und des Marks beschränkten sich meist auf den sektoralen Abschnitt, in dem fokale Blutungen und Nekrosen lokalisiert waren. Die EM-Untersuchungen (LIEBICH et al., 1985) zeigten dagegen eine von der Stoßwellenbelastung abhängende Selektivität der veränderten Tubuliabschnitte. Am empfindlichsten erwies sich der proximale Tubulus gefolgt von dem dicken und dem dünnen Ast der Henle'schen Schleife und schließlich vom distalen Tubulus. Es ist darauf hinzuweisen, daß die Organschnitte für die elektronenmikroskopischen Untersuchungen aus Gewebsarealen stammten, die makroskopisch unverändert waren. Das Ausmaß

der Schädigung der Organschnitte, der in dieser Arbeit untersuchten Nieren, dürfte die Grenzen der Selektivität überschritten haben. Eine Epithelabhebung, mit Füllung des zwischen Epithelzellen und Basalmembran entstandenen Spalt-
raumes mit feinflockigen Material, wie sie an der L. epithelialis der Gallen-
blase in dieser Arbeit beschrieben wurde, wurde auch an den Tubulus-
epithelien der Niere bei den Untersuchungen von LIEBICH et al. (1985)
beobachtet.

Die Untersuchungen von LIEBICH et al. (1985), von DELIUS et al. (1987b) und
die dieser Arbeit zeigen, daß die Nierenkörperchen in weit geringerem Aus-
maß eine morphologische Veränderung durch eine Stoßwellenexposition er-
fahren.

b. Beeinflussung der Gewebsalterationen durch technische Parameter

Durch die Verwendung von Hunden als Versuchstiere war die Anzahl der
einzelnen Tiere in den Gruppen limitiert. Damit ergab es sich, daß in dieser
Versuchsreihe nur deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Versuchs-
gruppen gut gesehen werden konnten. Eine statistische Auswertung war nicht
möglich.

Allgemein fiel auf, daß ausgeprägte pathologische Veränderungen nur im
Stoßwellenfeld und dort am stärksten im Bereich großer Drucke ausgeprägt
waren. Es bestand keine ausschließliche Beziehung zwischen dem Druck und
dem am jeweiligen Ort entstandenen Schaden, sondern von entscheidender
Bedeutung war, welches Organ betroffen wurde.

Auf eine Druckabhängigkeit der Organschädigung weisen die Versuchs-
ergebnisse bei der Beschallung der Gallenblase in der Versuchsgruppe A1 hin.
Die Tiere (Hunde Nr.1-3) dieser Gruppe, die mit einem maximalen Spitzen-
druck von 120 MPA beschallt wurden, wiesen die stärksten Schädigungen an
der Gallenblase und der Leber auf. Diese Ergebnisse werden durch die
Untersuchungen von DELIUS et al. (1987a) bestätigt, die eine Druckab-

hängigkeit von Lungenschäden bei einer Beschallung ergaben. Der geringe und nicht allzu aussagekräftige Unterschied der quantitativen Organveränderungen der Hunde Nr.4-6 und Nr.7-9, die mit gleichem maximalen Spitzendruck (MPa) beschallt wurden, läßt sich mit dem jeweils anderen Ellipsoid, in dem die Stoßwelle erzeugt wurde, erklären. So ist die Fokussierungsgenauigkeit des Ellipsoides GM II auf Grund seiner Achsenverhältnisse genauer im Vergleich zum Ellipsoid HM II. Der maximale Druck in F_2 wird auch von der Fokussierungsgenauigkeit des Reflektors beeinflusst (MÜLLER, 1987). Darauf dürften die etwas stärkeren Organschädigungen der Hunde Nr.4-6 zurückzuführen sein. Auffällig war, daß fokale, kraterförmige Gewebszerstörungen in die Leber nur in der Versuchsgruppe A1 beobachtet wurden, obwohl sich die Versuchsparameter der Gruppe A2 bei den Hunden Nr.13-18, bis auf einen Frequenzunterschied von 1 Hertz, nicht von denen der Hunde Nr.4-6 der Gruppe A1 unterschieden. Eine Erklärung konnte nicht gefunden werden; ebenso bleiben die auffällig geringen Schädigungen der Tiere (Nr.10-12) der Gruppe A1, die mit einer Frequenz von 100 Hertz beschallt wurden, unerklärlich, zumal die Tiere (Nr.19-20) der Gruppe A2, die ebenfalls mit 100 Hertz beschallt wurden, eindeutige Schädigungen zeigten. Möglicherweise spielen neben den bis jetzt bekannten technischen Bedingungen noch andere Faktoren, wie die Erfahrung des Operateurs eine wesentliche Rolle.

Die Ergebnisse der Gruppen A2 und C1, bei denen im Mittelpunkt der Fragestellung die Beeinflussung der Organveränderungen durch eine unterschiedliche Frequenz stand, zeigen, daß der Schädigungsgrad der beschallten Organe auch von der Frequenz abhängt. So waren die Gesamtschädigungen, gemessen an der Blutungsfläche und der Thrombenbildung, bei den mit 100 Hertz beschallten Lebern und Nieren weitaus größer. Dagegen konnte an den unterschiedlich beschallten Gallenblasen kein Unterschied festgestellt werden.

In der Gruppe A2 zeigten 50 % der Hunde (Nr.13-18), die mit 1 Hertz beschallt wurden, Thromben in den Vv. portae und Vv. hepatici im Vergleich zu 100% der mit 100 Hertz beschallten Hunde (Nr.19-24). Bei letzteren waren makroskopisch auch die perivaskulären Blutungen weitaus häufiger ausgebildet, histologisch zeigten sich zahlreichere und größere Nekrosefelder.

In der Gruppe C1 fanden sich bei allen Hunden (Nr.31-36) nach einer Beschallung mit 100 Hertz Thromben in den Vv. arcuatae und Vv. interlobulares, dagegen bei keinem der Tiere, die mit 1 Hertz beschallt wurden. Auffällig war bei den Burst Hunden die wesentlich größeren blutigen Gewebsareale der Nierenschnitte. Histologisch dominierten außerdem dilatierte, degenerierte Tubuli mit Hämoglobin- und Erythrozytenzylindern. Dagegen wurden bei den Lebern und den Nieren, die mit einer Frequenz von 1 Herz beschallt wurden, häufiger Hämatome gefunden. Auch wurden subkapsuläre Blutblasen der Leber nur in der Gruppe A2 bei den Hunden Nr.13-18 gefunden. Die in der Gruppe C1 gemessenen Gewichts differenzen der rechten und linken Niere sind kein absoluter Indikator für die Nierenschwellung, da bei Hunden die rechte Niere oftmals kleiner ist als die linke (NICKEL et al., 1979). Die Gewichts differenz gibt somit nur die relative Schwellung zwischen den beiden Gruppen an. Ein Unterschied bestand nicht.

c. Wirkungsmechanismus

Über den Wirkungsmechanismus der Stoßwelle stehen zwei Theorien zur Diskussion. FORSSMAN/HEPP(1980) führten die mechanische und biologische Wirkung der Stoßwelle auf die bei der Reflexion an Grenzflächen auftretenden Zug- und Druckkräfte zurück. Schon CLEMEDSON/CRIBORN (1955) erklärten die beim Explosionstrauma durch Stoßwellen bedingten Organschäden durch diesen Wirkungsmechanismus. Sie zeigten, daß ein Teil einer auf eine Körperoberfläche auftreffende Stoßwelle reflektiert wird, während der andere Teil durch den Körper weiterläuft. Sie bewiesen auch, daß unter-

schiedliche Bereiche der Körperoberfläche unterschiedlich auf die Stoßwelle reagieren, und machten dafür die unterschiedliche Dichte und Elastizität der einzelnen Gewebe verantwortlich. Auch spielte die Frequenz der Stoßwelle eine wesentliche Rolle. Daraus schlossen sie, daß auch die pathologisch-anatomischen Organveränderungen, die beim Explosionstrauma beobachtet werden, von der Dichte und Elastizität der Gewebe und vom Druck und der Frequenz der Stoßwelle beeinflußt werden, wobei der Wirkungsmechanismus der Stoßwelle auf Zug- und Druckkräften beruht. Auch sollte in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen werden, daß die von einem mit Überschallgeschwindigkeit fliegendem Flugzeug erzeugte Stoßwelle zu Fensterscheibeneinbrüchen führen kann (GOBRECHT, 1975).

Dagegen betrachten COLEMAN et al. (1987) und DELIUS et al. (1987c), Kavitation als Grundmechanismus der Stoßwellenwirkung. Mit dem Lithotripter erzeugte Stoßwellen führen zu Kavitation in vitro (COLEMAN et al., 1987) und in vivo (DELIUS et al., 1987c). Als gesichert gilt heute, daß Kavitation neben der Wärmeerzeugung zu den wesentlichen Wirkungsmechanismen des Ultraschalls zählt (FRY et al., 1970; TER HAAR/DANIELS, 1981; CARTENSEN et al., 1986; CRUM/FOWLKES, 1986). Die in dieser Arbeit aufgezeigten Stoßwellen-bedingten Gewebsveränderungen zeigten eine große Übereinstimmung mit den in der Literatur beschriebenen, durch Ultraschall erzeugten und auf Kavitation zurückgeführten Gewebsveränderungen (FRY et al., 1970; TER HAAR et al., 1979). Außerdem wurden ähnliche histologische Befunde bei Untersuchungen zur Druckabfallkrankheit erhoben (GERSH et al., 1944). TER HAAR/DANIELS stellten 1981 fest, daß die durch Ultraschall erzeugten Blasen in ihrem Verhalten sich denen gleichen, die sich bei einem Druckabfall in einem Körper bilden, der zunächst einem erhöhten Druck ausgesetzt war. HARVEY et al. (1944) wiesen die Bildung von Blasen unter bestimmten Druckverhältnissen im Gefäßsystem, den Arterien und Venen bei Ratten, Katzen und Hunden nach. GERSH et al. (1944) fanden solche in der

Zentralvene der Leber. TER HAAR et al. (1979) erklärten die durch Ultraschall erzeugten Endothelschädigungen der Gefäße durch die Existenz von Mikroblasen. LEHMANN/HERIK (1953) konnten die Entstehung von petechialen Blutungen im Peritoneum, im Mesenterium und im Darm durch Ultraschall eindeutig auf eine Kavitationswirkung zurückführen. Als typisch für Kavitations-bedingte Gewebsschäden gilt ihr fokaler Charakter (FRY et al., 1970; STEPHENSON et al., 1980; MARTIN et al., 1981). Die von STEPHENSON et al. (1980) und MARTIN et al. (1981) beschriebenen Leberveränderungen zeigten, wie auch die Lebern dieser Arbeit, fokale Hämorrhagien und Nekrosen, die sich häufig in unmittelbarer Nachbarschaft zu Blutgefäßen und lichtmikroskopisch unverändert erscheinendem Gewebe befanden.

Außer dem fokalen Charakter und den weitgehenden morphologischen Übereinstimmungen, der in dieser Arbeit gefundenen Gewebsveränderungen mit in der Literatur beschriebenen Kavitations-bedingten Gewebsläsionen, sind auch die Versuchsergebnisse des unterschiedlichen Auslösungsmodus der Stoßwelle für die Kavitationstheorie von Bedeutung. Es ist fraglich, ob sich die stärkeren Organschädigungen bei der Burst-Gruppe im Vergleich zur 1-Hertz-Gruppe mit Zug- und Druckkräften erklären lassen, da die Impedanzen an den Grenzflächen durch einen Frequenzunterschied nicht beeinflusst werden. Aber nicht nur jede eintreffende Stoßwelle in ein flüssiges Medium kann Kavitation erzeugen, sondern auch jede reflektierte. Beim Kollabieren von Kavitationsblasen entstehen kleine Kavitationsblasen und neue Kavitationskerne. CRUM/FOWLKES zeigte 1986, daß sich der Schwellenwert der Kavitation als eine Funktion der Pulslänge und der Zeitspanne zwischen den Impulsen einer akustischen Welle darstellt. Insgesamt scheint bei einer Stoßwellenfrequenz von 100 Hertz eine größere Anzahl von Kavitationsblasen zu entstehen als bei 1 Hertz. Da die beim Kollabieren von Kavitationsblasen entstehenden Kräfte als Ursache für Organschädigungen angesehen werden, müßte daraus eine größere Gewebsschädigung bei höheren Frequenzen

resultieren. Außerdem ermöglicht eine große Zeitspanne zwischen den einzelnen Impulsen ein Abschwemmen von Kavitationsblasen durch den Blutfluß, so daß sich diese der kollabierenden Wirkung neu eintreffender Stoßwellen entziehen.

Eine eindeutige Klärung des Wirkungsmechanismus läßt diese Arbeit trotz der zahlreichen Hinweise nicht zu.

d. Mögliche Spätfolgen einer Stoßwellenbelastung

Die klinischen Folgen Stoßwellen bedingter Organschädigungen sind zum jetzigen Zeitpunkt nur schwer abzuschätzen. Als gesichert gilt die Entwicklung einer renalen Hypertonie als Spätfolge einer Stoßwellenbehandlung (LINGEMAN, 1987). Die Entwicklung einer Hypertension durch Nierenkompression in Form von subkapsulären und perirenenalen Hämatomen sowie durch kortiko-medulläre Narben ist vielfach als Page-Niere beschrieben worden (ENGEL/PAGE, 1955; MASSUMI et al., 1969; GRANT et al., 1971; SUFRIN, 1975). Die Zeitspannen zwischen erfolgtem Nierentrauma und klinisch manifester Hypertension betragen von 24 Stunden (SUFRIN, 1975) bis zu 16 Jahren (GRANT et al., 1971). Noch fehlen ausgedehnte Langzeitstudien zu dieser sehr bedeutenden Problematik; doch konnten in dieser Arbeit die morphologischen Veränderungen, die als Voraussetzung für die Entwicklung einer renalen Hypertonie gelten, beschrieben werden. Ob und inwieweit die fokalen Blutungen und Nekrosen im Nierenmark über eine Blockierung der Harnkanälchen zu einer Abnahme der Nierenfunktion führen, ist noch ungeklärt, ebenso wie das Schicksal der Venenthromben und ihre funktionelle und morphologische Bedeutung für dieses Organ. Auch müßten Langzeitstudien an der Leber klären welche Konsequenzen die fokalen Ab- und Zuflußstörungen, bedingt durch die Thromben in den Vv. hepaticii und der Vv. portae, sich für dieses Organ ergeben und ob sich im ersteren Fall eine für das Budd-Chiari-Syndrom (VONS et al., 1987) typische Symptomatik entwickelt. Immer

jedoch bergen Venenthromben die potentielle Gefahr von Lungenembolien in sich (FRICK, 1976). Die Parenchymschäden dürften bei dem hohen Regenerationsvermögen der Leber (ALTMAN/KLUGE, 1979) in ihrer Bedeutung weit hinter den Thromben stehen. Stoßwellen bedingen an ihrem Eintrittsfeld in die Gallenblase ulzerative Veränderungen, die bis dicht an die Lamina epithelialis serosa heranreichen können. Es stellt sich die Frage nach einer möglichen Perforationsgefahr mit einer galligen Peritonitis in der Folge und nach einer Einschränkung der Kontraktilität der Gallenblase durch Narbenbildung. Auch gibt es noch keine Antwort auf die Auswirkungen der an der Lunge und dem Herzen gesehenen Gewebsveränderungen.

Es konnte in dieser morphologisch orientierten Arbeit gezeigt werden, daß Stoßwellen in Organen zu fokalen Blutungen und Nekrosen, mit Narbenbildung in der Folge, führen, und daß die Gewebsveränderungen neben dem Druck des Stoßwellenfeldes und der Frequenz der Stoßwelle auch vom Organ selbst beeinflußt werden. Die Klärung der Bedeutung der morphologischen Alterationen für die Funktion des einzelnen Organes sowie für den Gesamtorganismus, erfordert noch zahlreiche und detaillierte Untersuchungen, im klinischen und experimentellen Bereich.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Die Wirkung von Stoßwellen auf biologisches Gewebe wurde an Hand von morphologischen Gewebsveränderungen an direkt und indirekt beschallten Organen untersucht. Direkt beschallt wurden die Gallenblase und die Niere von insgesamt 40 Hunden und die Leber eines Schweines. Zu den indirekt beschallten und untersuchten Organen gehörten die Lunge, das Herz, das Zwerchfell, die Leber, der Darm und das Pankreas. Bei der Nierenbeschallung wurden neben den akuten Gewebsveränderungen auch die chronischen Gewebsalterationen erfaßt.

Es zeigte sich, daß die Stoßwelle durch Gefäßschädigung zu Blutungen und Thromben und durch Zellschädigung zu Nekrosen führt, die in der Niere narbig ausheilen. Typisch war der fokale Charakter der Veränderungen. Es konnte gezeigt werden, daß auch der Druck und die Frequenz der Stoßwelle einen Einfluß auf den Grad der Schädigung ausüben. Zug- und Druckkräfte sowie Kavitation wurden als mögliche Wirkungsmechanismen diskutiert. Auf mögliche Spätfolgen der akuten und chronischen Organschäden wurde hingewiesen.

7. SUMMARY

Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL): Effects of shock waves on the structure of biological tissue

Biological effects of shock waves were studied using the morphological changes of directly and indirectly exposed organs. Shock waves were directly administered to the gallbladder or to the kidney of fourty dogs and to a piglet's liver. Indirectly exposed to shock waves were lungs, hearts, diaphragm, liver, intestins and the pancreas. Acute (all organs) and chronic (kidney) tissue alteration following shock wave application were observed. Haemorrhage and thrombosis were caused by alteration and destruction of vessels and necrosis by cell destruction. Scars were the chronic form of tissue changes. Typical was the focal nature of tissue damage. It was demonstrated that tissue alteration can be influenced by the pressure and the frequency of shock waves. Tear and shear forces as well as cavitation were discussed as a mechanism of shock wave interaction with tissue. Possible delayed secundare phenomens of the acute and chronic organpathies were indicated.

8. LITERATURÜBERSICHT

-AL KARAWI, M.A., A.R. EL-SHEIKH MOHAMED, K.E. EL-ETAIBI, and M.S. ABOMELHA, 1987: Extracorporeal shock-wave lithotripsy (ESWL)-induced erosions in upper gastrointestinal tract. *Urology* 30, 224-227

-ALTMAN, H.W. und O. KLUGE, 1979: Leber. In: Lehrbuch der speziellen Pathologie. (Hrsg. E. GRUNDMAN), Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore, s. 291-298

-APFEL, R.E., 1981: Acoustic cavitation prediction. *J. Acoust. Soc. Am.* 69, 1624-1633

-ASSIMOS, D.C., H.W. BOYCE, E.C. FURR, M.A. ESPELAND, L.H. HARRISON and R.L. KROONVAND, 1987: Urinary enzyme levels after extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL). *J. Urol.* 137, 45 A

-BAILITIS, E., 1957: Der Schallimpuls eines Flüssigkeitsfunken. *Ztschr. angew. Physik einschl. Nukleonik* 9, 429-434

-BAUMGARTNER, B.R., K.W. DICKY, S.S. AMBROSE, K.N. WALTON, R.C. NELSON and M.E. BERNADINO, 1987: Kidney changes after extracorporeal shock wave lithotripsy: appearance on MR imaging. *Radiology* 163, 531-534

-BENJAMIN, T.B. and A.T. ELLIS, 1966: The collapse of cavitation bubbles and the pressure thereby produced against solid boundaries. *Phil. Trans. R. Soc. Lond.* A 260, 221-240

-BLAKE, J.R. and D.G. GIBSON, 1981: Growth and collapse of a vapour cavity near a free surface. *J. Fluid Mech.* 111, 123-140

-BRENDDEL, W., CH. CHAUSSY, B. FORSSMAN and E. SCHMIEDT, 1979: A new method of non-invasive destruction of renal calculi. *Br. J. Surg.* 66, 907

-BRENDDEL, W. and G. ENDERS, 1983: Shock wave for gallstones: animals studies. *Lancet* 1, 1054

-BRENDDEL, W., 1984a: Nierenlithotripsie. *Inn. Med.* 11, 197-200

-BRENDDEL, W., 1984b: Stoßwellen. Ein therapeutisches Prinzip in der Medizin. *Münch. med. Wschr.* 126, 29-31

- BRENDDEL, W., M. DELIUS and G. ENDERS, 1985: Experimental destruction of gallstones by shock waves. In: Enterohepatic circulation of bile acids and sterol metabolism. (Eds. PAUMGARTNER, G., A. STIEL und W. GEROK), MTP Press, Lancaster, England, p. 381-385
- BRENDDEL, W., M. DELIUS und G. ENDERS, 1987: Gallensteinzertrümmerung durch extrakorporal induzierte Stoßwellen. Ztsch. Gastroenterologie 25, 22-26
- CARTENSEN, E.L. and H.G. FLYNN, 1982: The potential for transient cavitation with microsound pulses for ultrasound. Ultrasound Med. & Biol. 8, 720-724
- CARTENSEN, E.L., 1986: Biological effects of acoustic cavitation. Ultrasound Med. Biol. 12, 703-704
- CHAUSSY, CH., F. EISENBERGER, K. WANNER, B. FORSSMAN, W. HEPP, E. SCHMIEDT and W. BRENDDEL, 1976: The use of shock waves for the destruction of renal calculi without direct contact. Urol. Res. 4, 181
- CHAUSSY, CH., F. EISENBERGER, K. WANNER und B. FORSSMAN, 1978: Extrakorporale Anwendung von hochenergetischen Stoßwellen - ein neuer Aspekt in der Behandlung des Harnsteinleidens. Teil II. Akt. Urol. 9, 95-101
- CHAUSSY, CH., W. BRENDDEL and E. SCHMIEDT, 1980: Extracorporeal induced destruction of kidney stones by shock waves. Lancet 2, 1265-1268
- CHAUSSY, CH., 1982: Extracorporeal shock wave lithotripsy. Karger, Basel
- CHAUSSY, CH., E. SCHMIEDT, D. JOACHAM, W. BRENDDEL, B. FORSSMAN and V. WALTER, 1982: First clinical experience with extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. J. Urol. 127, 417-420
- CHAUSSY, CH., E. SCHMIEDT, D. JOACHAM, V. WALTER und W. BRENDDEL, 1983: Stoßwellentherapie zur Behandlung von Nierensteinen. Münch. Med. Wschr. 125, 151-155
- CHAUSSY, CH. and E. SCHMIEDT, 1984: Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) for kidney stones. An alternative to surgery? Urol. Radiol. 6, 80-87
- CLEMEDSON, C.-J. and C.O. CRIBORN, 1955: Mechanical response of different parts of a living body to a high explosive shock wave impact. Am. J. Physiol. 181, 471-476

- COLEMAN, A.J., J.E. SAUNDERS, L.A. CRUM and M. DYSON, 1987: Acoustic cavitation generated by an extracorporeal shock wave lithotripter. *Ultrasound Med. Biol.* 13, 69-76
- CRUM, L.A., 1979: Tensile strength of water. *Nature* 278, 148-149
- CRUM, L.A. and J.B. FOWLKES, 1986: Acoustic cavitation generated by microsecond pulses of ultrasound. *Nature* 319, 52-53
- DELIUS, M., G. ENDERS, G. HEINE, J. STARK, K. REMBERGER and W. BRENDL, 1987a: Biological effects of shock waves: lung hemorrhage by shock waves in dogs-pressure dependence. *Ultrasound Med. Biol.* 13, 61-67
- DELIUS, M., G. ENDERS, Z. XUAN, H.-G. LIEBICH und W. BRENDL, 1987b: Biological effects of shock waves: kidney damage by shock waves in dogs-dose dependence. *Ultrasound Med. Biol.* (in press)
- DELIUS, M., M. JORDAN und W. BRENDL, 1987c: Biological effects of shock waves: Cavitation by shock waves in a piglet liver. *Ultrasound Med. Biol.* (in press)
- DRACH, G.W., S. DRETHER, W. FAIR, B. FINLAYSON, J. GILLENWATER, D. GRIFFITH, J. LINGEMAN and D. NEWMAN, 1986: Report of united states cooperative study of extracorporeal shock wave lithotripsy. *J. Urol.* 135, 1127-1133
- DYKIN, D., 1967: Thrombogenesis. *N. Engl. J. Med.* 276, 622-628
- EISENBERGER, F., E. SCHMIEDT, CH. CHAUSSY, K. WANNER, B. FORSSMANN, W. HEPP, K. PIELSTICKER und W. BRENDL, 1977: Berührungsfreie Harnsteinzertrümmerung. Stand der Forschung. *Dtsch. Ärzt.* 17, 1145-1150
- EISENBERGER, F., G. FUCHS, K. MILLER, P. BUB and J. RASSWEILER, 1985: Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) and endourology: an ideal combination for treatment of kidney stones. *World J. Urol.* 3, 41-47
- ENGEL, W. and I.H. PAGE, 1955: Hypertension due to renal compression resulting from subcapsular hematoma. *J. Urol.* 5, 735-739
- EUSEK, J.F., W.H. BUSH, L.L. BURNETT and R.P. GIBBONS, 1986: In-bath filming during extracorporeal shock wave lithotripsy. *Radiology* 158, 850-851
- FLYNN, H.G., 1964: Physics of acoustic cavitation in liquids. In: *Physical Acoustics*, 1 (Eds. W.P. MASON), Academic Press, New York, 57-172

- FORSSMAN, B., W. HEPP, CH. CHAUSSY, F. EISENBERGER und K. WANNER, 1977: Eine Methode zur berührungsfreien Zertrümmerung von Nierensteinen durch Stoßwellen. Biomed. Techn. 22, 164-168
- FORSSMAN, B. und W. HEPP, 1980: Stoßwellen in der Medizin. Medizin in unserer Zeit 1, 10-14
- FRANK, M., E.J. McATEER, D.G. COHEN and I.J. BLAIR, 1985: One hundred cases of anaesthesia for extracorporeal shock wave lithotripsy. Anal. Roy. Coll. Surg. Engl. 67, 341-343
- FRICK, P., 1976: Blut. In: Klinische Pathophysiologie, (Hrsg. W., SIEGENTHALER), Georg-Thieme Verlag, Stuttgart, 475-479
- FRY, F.J., G. KOSSOFF, R.C. EGGLETON and F. DUNN, 1970: Threshold ultrasonic dosages for structural changes in the mammalian brain. J. Acoust. Soc. Amer. 48, 1413-1417
- FUCHS, G.J. and CH. CHAUSSY, 1987: Extracorporeal shock wave lithotripsy for staghorn stones: reassessment of our treatment strategy. World J. Urol. 5, 237-244
- GERSH, I., G.E. HAWKINSON and E.N. RATHBUN, 1944: Tissue and vascular bubbles after decompression from high pressure atmospheres-correlation of gravity with morphological changes. J.Cell.comp. Physiol. 24, 35-70
- GERTHSEN, C. und H.O. KNESER, 1974: Physik, bearb. v. H. VOGEL, Springer, Berlin
- GOBRECHT, H., 1975: Akustik. In: Lehrbuch der Experimentalphysik, Band I, (Hrsg. Bergman-Schäfer) Walter de Gruyter & Co, Berlin, 487-570
- GRANT, R.P., R.W. GIFFORD, W.R. PUDVAN, T.F. MEANEY, R.A. STAFFON and L.J. McCORMACK, 1971: Renal trauma and hypertension. Am. J. Cardiol. 27, 173-176
- GRANTHAM, J.R., M.R. MILLER, J.V. KAUDE, B. FINLAYSON, P.T. HUNTER and R.C. NEWMAN, 1986: Renal stone disease treated with extracorporeal shock wave lithotripsy: short-term observation in 100 patients. Radiology 158, 203-205
- GROTE, R., W. DÖRING und B. AEIKENS, 1986: Computertomographischer und sonographischer Nachweis von renalen und perirenalen Veränderungen nach einer extrakorporalen Stoßwellenlithotripsie. Fortschr. Röntgenstr. 144, 434-439

-HÄUSLER, E. und W. KIEFER, 1975: Zerstörung spröder Einschlüsse in flüssiger Umgebung durch autofokussierte Stoßwellen. Verhandl. DPG (VI) 10, K 35

-HAMMAN, J.-F., 1971: Stoß- und Druckwellen und ihre Umformung beim Hydrosark-Verfahren. Ztschr. f. angew. Physik 31, 133-137

-HARVEY, E.N., D.K. BARNES, M. ELROY, A.H. WHITELEY, D.C. PEASE und K.W. COOPER, 1944: Bubble formation in animals. J. Cell.comp. Physiol. 24, 1-40

-HEYWANG, F., E. NÜCKE und W. TIMM, 1980: Dämpfung und Resonanz. In: Physik für Techniker, (Hers. F. HEYWANG, E. NÜCKE und W. TIMM), Handwerk und Technik, Hamburg, s.191-218

-JOACHAM, D., B. LIEDL, CH. CHAUSSY and E. SCHMIEDT, 1987: Preliminary clinical experiences with the HM-4 bath-free Dornier lithotripter. World J. Urol. 5, 208-212

-KAUDE, J.V., C.M. WILLIAMS, M.R. MILLNER, K.N. SCOTT and B. FINAYSON, 1985: Renal morphology and funktion immediately after extracorporeal shock-wave lithotripsy. AJR 145, 305-313

-KNAPP, P.M. and T.B. KULP, 1987: Extracorporeal shock wave lithotripsy induced perirenal hematomas. J. Urol. 137, 45A

-LAUTERBORN, W. and W. HENSCHER, 1985: Cavitation bubble dynamics studied by high speed photography and holography: part one. Ultrasonics, 11, 260-268

-LEHMAN, J.F. and J.F. HERRICK, 1953: Biological reactions to cavitation, a consideration for ultrasonic therapy. Arch. Phys. Med. 34, 86-98

-LIEBICH, H.-G., M. DELIUS, G. ENDERS, Z. XUAN and W. BRENDL, 1985: Biological effects of shock waves: Ultrastructural changes in canine kidneys-dose dependence. (unveröffentlicht)

-LINGEMAN, J.E., D. NEWMAN, J.H.O. MERTZ, P.G. MOSBAUGH, R.E. STEELE, R.J. KAHNOSKI, T.A. COURY and J.R. WOODS, 1986: Extracorporeal shock wave lithotripsy: the methodist hospital of indiana experience. J. Urol. 135, 1134-1137

-LINGEMAN, J.E., 1987: Current concepts in the relative efficacy of percutaneous nephrolithotomy and extracorporeal shock wave lithotripsy. World J. Urol. 5, 229-236

- LINGEMAN, J.E. and T.B. KULP, 1987: Hypertension following extracorporeal shock wave lithotripsy. J. Urol. 137, 45A
- LINGEMAN, J.E., J.A. McATEER, S.A. KEMPSON and A.P. EVAN, 1987a: Bioeffects of extracorporeal shock wave lithotripsy. J. Endourology 1, 89-98
- LINGEMAN, J.E., T.A. CORRY, D.M. NEWMAN, R.J. MERTZ, P.G. MOSBOUGH, R.E. STEELE and J.R. WOODS, 1987b: Comparison of results and morbidity of percutaneous nephrolithotomy and extracorporeal shock wave lithotripsy. J. Urol. 138, 485-490
- MARTIN, C.J., D.W. GREGORY and M. HODGKISS, 1981: The effects of ultrasound in vivo on mouse liver in contact with an aqueous coupling medium. Ultrasound Med. Biol. 7, 253-265
- MASSUMI, R.A., A. ANDRADE and N. KRAMER, 1969: Arterial hypertension in traumatic subcapsular perirenal hematoma (Page kidney). Evidence for renal ischemia. Amer. J. Med. 46, 635-639
- MEYER, W.W. und C. HOTTENROTT, 1986: Lithotripsie intrahepatischer Gallensteine. Dtsch. med.Wschr. 11, 1280-1282
- MILLER, K. and R. HAUTMAN, 1987: Treatment of distal ureteral calculi with ESWL: experience with more than 100 consecutive cases. World J. Urol. 5, 259-261
- MÜLLER, M., 1987: Experimentel investigation on focusing of weak spherical shock waves in water by shallow ellipsoidal reflectors. Acustica 64, 85-93
- MULLY, A.G., 1986: Shock wave lithotripsy. Assessing a slam-bang technology. N. Engl. J. Med. 314, 845-847
- NEUBRAND, M., T. SAUERBRUCH, F. STELLAND and G. PAUMGARTNER, 1986: In vitro cholesterol gallstones: dissolution after fragmentation with shock waves. Digestion 34, 51-59
- NEWMAN, R., R. HACKETT, D. SENIOR, K. BROCK, J. FELDMAN, J. SOSNOWSKI and B. FINLAYSON, 1987: Pathologic effects of ESWL on canine renal tissue. Urology 29, 194-200
- NICKEL, R., A. SCHUMMER und E. SEIFERLE, 1979: Lehrbuch der Anatomie der Haustiere Band II, Paul Parey, Berlin

-PAPANICOLAOU, N., S.A. STAFFORD, R.C. PFISTER, A.F. ALTHAUSEN and S.P. DRETHER, 1987: Significant renal hemorrhage following extracorporeal shock wave lithotripsy: imaging and clinical features. *Radiology* 163, 661-664

-POLITIS, G. and D.G. GRIFFITH, 1987: ESWL: stone -free efficacy based upon stone size and location. *World J. Urol.* 5, 255-258

-RATH, M., M. DELIUS, G. ENDERS, G. FENZEL, H.-G. LIEBICH, W. BRENDL and J. LISSNER, 1985: MR appearance of canine kidney exposed to shock waves. *Radiology* 157(P), 27

-RUBIN, J.I., P.H. ARGER, H.M. POLLACK, M.P. BANNER, B.G. COLEMAN, M.C. MINTZ and K.N. VANARSDALEN, 1987: Kidney changes after extracorporeal shock wave lithotripsy: CT evaluation. *Radiology* 162, 21-24

-RUIZ-MARCELLAN, F.J. and L. IBARZ-SERVIO, 1986: Evaluation of renal damage in extracorporeallithotripsy by shock waves. *Eur. Urol.* 12, 73-75

-RUSSO, P., W. HESTON and W. FAIR, 1985: Suppression of in vitro and in vivo tumor growth by high energetic shock waves. *Surg. Forum*, 36, 646-647

-RUSSO, P., C. MIES, R. HURYK, W.D.W. HESTON and W.R. FAIR, 1987: Histopathologic and ultrastructural correlates of tumor growth suppression by high energy shock waves. *J. Urol.* 137, 338-341

-SAUERBRUCH, T., M. DELIUS, J. HOLL, O. WESS, W. WEBER, W. HEPP, W. BRENDL and G. PAUMGARTNER, 1985: Fragmentation of gallstones in humans by extracorporeal shock wave treatment. *Hepatology* 5, 977

-SAUERBRUCH, T., M. DELIUS, G. PAUMGARTNER, J. HOLL, O. WESS, W. WEBER, W. HEPP and W. BRENDL, 1986: Fragmentation of gallstones by extracorporeal shock waves. *N. Engl. J. Med.* 314, 818-822

-SAUNDERS, J.E. and A.J. COLEMAN, 1987: Physikal characteristics of Dornier extracorporeal shock-wave lithotripter. *Urology* 29, 506-509

-SCHÜLLER, J., CH. CHAUSSY, D. JOACHAM, H. BRANDT, B. LIEDL und E. SCHMIEDT, 1984: Erweiterung des ESWL durch auxiliäre Methoden. *Urologe A* 23, 317-323

-SOLOWAY, R.D. und P.F. MALET, 1982: Classification and pathogenesis of pigment gallstones. In: *Epidemiologie and prevention of gallstone disease*. (Eds. L. CAPOCACCIA, G. RICCI, F. ANGELICO and A.F. ATTILI) MTP Press, Lancaster, England, s. 58-63

- STEPHENSEN, R.J., C.P. HART, C.A. TORBIT and D. EDMONDS, 1980: Reproducible subcellular alterations in hepatocytes resulting from ultrasound. *Ultrasound Med. Biol.* 6, 239-249
- SUFRIN, G., 1975: The page kidney: a correctable from arterial hypertension. *J. Urol.* 113, 450-454
- TER HAAR, G.R., M. DYSON and S. SMITH, 1979: Ultrastructural changes in the mouse uterus brought about by ultrasonic irradiation at therapeutic intensities in standing wave field. *Ultrasound Med. Biol.* 5, 167-79
- TER HAAR, G.R. and S. DANIELS, 1981: Evidence for ultasonically induced cavitation in vivo. *Phys. Med. Biol.* 6, 1145-1149
- VONS, C., E. BOURSTYN, P. BONNET, C. SMADJA, A.-M. SZEKELY and D. FRANKO, 1987: Portal-systemic shunts for Budd-Chiari syndrom. *Ann. Surg.* 203, 366-370
- WEBB, D.R., T.A. NICHOLAS, H.N. WHITFIELD and J.E.A. WICKHAM, 1985: Extracorporeal shockwave lithotripsy, endourology and open surgery: the management and follow-up of 200 patients with urinary calculi. *Ann. Roy. Col. Surg. of Engl.* 67, 337-340

Herrn Prof. Dr. Dr. Dr. habil. F. Sinowatz danke ich für die Überlassung des Arbeitsplatzes.

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. W. Brendel, Direktor des Instituts für Chirurgische Forschung, Klinikum Großhadern, Universität München, und Herrn Prof. Dr. H.-G. Liebich möchte ich für die Überlassung des Themas danken. Ganz besonders möchte ich Herrn Prof. H.-G. Liebich für die jederzeit gewährte freundliche Unterstützung und Beratung bei der Durchführung dieser Arbeit meinen Dank aussprechen.

Herrn Dr. M. Delius, Institut für Chirurgische Forschung Klinikum Groß- hadern (Universität München), möchte ich für die Zusammenarbeit und den wissenschaftlichen Gedankenaustausch danken.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. D. v. Bomhard, Fachtierarzt für Pathologie, für seinen fachlichen Beistand.

Ganz herzlich möchte ich mich bei Frau B. Schüssler für die sorgfältige Durchsicht der Arbeit bedanken.

Allen anderen Mitarbeitern des Instituts, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, möchte ich an dieser Stelle ebenfalls danken.

Lebenslauf

- 9.7.1959 geboren als Tochter des Gerold Trausch, Diplomingenieur für Maschinenbau und Verfahrenstechnik, und seiner Frau Inge Trausch, geb. Teichmüller, in München
- 1965-1966 Besuch der Grundschule in Feldkirchen bei München
- 1966-1976 Besuch der Rudolf-Steiner-Schule in München
- 1976-1980 Besuch des Joseph-Hofmiller-Gymnasiums in Freising
- Mai 1980 Abitur
- 1980-1981 Studienaufenthalt in Frankreich an der Universität von Nantes, eingeschrieben für Literatur
- Nov. 1981 Beginn des Studiums der Veterinärmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
- 1986 Eheschließung mit Wulf Jordan, Geburt der Tochter Lea Jordan
- März 1987 Tierärztliche Prüfung
- Mai 1987 Approbation als Tierärztin

